n° d'ordre: 2927

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le titre de
Docteur de troisième cycle
(physiologie animale)

par

Raphaël SANTAMARIA

Sujet de la thèse:

Etude des effets du potassium, du pH et de l'acide lactique sur l'activité électrique des fibres de Purkinje de Chien et leur influence sur l'activité de la Lidocaïne.

soutenue le 8 janvier 1981 devant la commission d'examen:

MM.	Edouard CORABŒUF	Président
	Bernard DUPUIS	Examinateur
	Bernard POURRIAS	Rapporteur

n° d'ordre:

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le titre de
Docteur de troisième cycle
(physiologie animale)

par

Raphaël SANTAMARIA

Sujet de la thèse:

Etude des effets du potassium, du pH et de l'acide lactique sur l'activité électrique des fibres de Purkinje de Chien et leur influence sur l'activité de la Lidocaïne.

soutenue le 8 janvier 1981 devant la commission d'examen:

MM.	Edouard CORABŒUF	Président
	Bernard DUPUIS	Examinateur
	Bernard POURRIAS	Rapporteur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

L'ensemble de ce travail a été réalisé dans l'Unité de Pharmacologie Cardiovasculaire du Centre de Recherche DELALANDE.

Je remercie le Professeur Edouard CORABOEUF qui, après m'avoir fait découvrir l'électrophysiologie cardiaque, a bien voulu s'intéresser à ce travail et me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie le Professeur Bernard DUPUIS d'avoir accepté d'examiner ce travail. Ses critiques et ses conseils m'ont été précieux pour la réalisation de ce mémoire.

Je remercie le Docteur Bernard POURRIAS qui m'a accueilli dans son Unité. Ses conseils et ses encouragements m'ont aidé à mener à bien ce travail. Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

Je remercie Monsieur Philippe DOSTERT, Directeur du Centre de Recherche DELALANDE qui m'a accordé sa confiance et m'a permis de mener de front mon activité professionnelle et la réalisation de ce travail.

Je remercie Madame Françoise JAMMES qui par ses compétences techniques a largement participé à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie Monsieur Michel JAMMES pour les photographies dont il a aimablement assuré la réalisation.

Je remercie Mademoiselle Christine PECHEUX qui a assuré la mise en page et la dactylographie de ce travail.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547321_0018

SOMMAIRE

PAGES

INTRODUCTION 1

MATÉRIEL ET MÉTHODES 7

RÉSULTATS

I. *EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES VARIATIONS DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE, DU PH ET DES CONCENTRATIONS CROISSANTES D'ACIDE LACTIQUE* 13

A. *Augmentation de la concentration potassique dans le milieu de perfusion* 13

B. *Diminution du pH dans le milieu de perfusion* 20

C. *Effets de concentrations croissantes d'acide lactique dans le milieu à pH constant* 38

II. *EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA LIDOCAINE : INFLUENCE DU POTASSIUM, DU PH ET DE L'ACIDE LACTIQUE* 61

A. *Effets de la Lidocaïne : Influence de la concentration de potassium extracellulaire* 61

B. *Effets de la Lidocaïne : Influence du pH extracellulaire* 69

C. *Effets de la Lidocaïne : Influence de l'acide lactique* 81

DISCUSSION

I. *EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM, DE LA DIMINUTION DU PH ET DES CONCENTRATIONS CROISSANTES D'ACIDE LACTIQUE* 99

A. *Augmentation de la concentration potassique extracellulaire* 99

B. *Diminution du pH extracellulaire* 103

C. *Effets des concentrations croissantes d'acide lactique* 109

D. *Comparaison entre nos résultats expérimentaux et les données bibliographiques sur les potentiels d'action de fibres ischémiées ou artificiellement altérées* 115

.../...

PAGES

II. EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA LIDOCAINE : INFLUENCE DU POTASSIUM, DU PH ET DE L'ACIDE LACTIQUE 120

A. Effets de la Lidocaïne sur du tissu sain et dans des conditions normales - mécanisme d'action 120

B. Influence du pH extracellulaire 131

C. Influence de l'acide lactique 136

D. Comparaison avec les effets de la Lidocaïne sur des fibres ischémiées. 139

CONCLUSIONS 141

BIBLIOGRAPHIE 146

ANNEXE :

Tableaux de résultats 155

* ° o 0 o ° *

INTRODUCTION

L'ischémie myocardique produit de nombreuses modifications du métabolisme et de l'environnement ionique des cellules cardiaques. Celles-ci créent des perturbations de l'activité électrique cellulaire responsables des dysrythmies.

Certaines de ces modifications apparaissent très rapidement et simultanément ; ceci ne permet pas de dissocier leurs influences propres sur les perturbations électrophysiologiques enregistrées dans le même temps. C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier sur des préparations isolées les effets des variations de concentrations du potassium, de l'acide lactique et les variations du pH extracellulaire, ainsi que leurs combinaisons.

Les variations de concentration potassique ont tout d'abord été mesurées dans la veine coronaire efférente de la zone myocardique ischémiée (HARRIS A.S. et coll., 1954), (THOMAS M. et coll., 1970)en utilisant le modèle d'infarctus expérimental par ligature d'artère coronaire chez le chien (HARRIS A.S., 1950). Les concentrations de potassium, initialement au voisinage de 3,5 mM, atteignent en quelques minutes 6 à 7 mM. La différence artério-veineuse coronaire diminue de 0,5 mM dans le même temps. Cette technique ne permettait pas la mesure de l'augmentation réelle du potassium extracellulaire des tissus ischémiés. Le développement de résines sélectives a permis la mesure directe dans les espaces extracellulaires des augmentations de concentration potassique. HILL J.L. et GETTES L.S. (1979) mesurent avec des microélectrodes des concentrations comprises entre 10 et 14 mM (moyenne 12,6 mM) après 15 minutes d'ischémie chez le chien.

.../...

Chez le porc, FRANZ Ch. et coll. (1978) enregistrent des valeurs un peu supérieures, 15,6 mM en moyenne.

Avec des électrodes de surface, réalisées avec le même type de résine à base de PVC (chlorure de poly-vinyl) et de Valinomycine, WIEGAND V. et coll. (1979) mesurent chez le chien des concentrations comprises entre 12 et 19 mM de potassium (moyenne 15 mM) après une dizaine de minutes d'occlusion coronaire. Ces valeurs persistent pendant toute la durée de l'occlusion (20 minutes) avec de légères augmentations lors de fibrillations ventriculaires. Mesurées simultanément, les concentrations dans les zones non ischémiées ne varient pas.

Immédiatement après une ligature coronaire, MARSHALL R.J. et coll. (1974) montrent que le pH du sang veineux coronaire diminue, simultanément à l'augmentation de pCO_2 et à la production d'acide lactique. La variation maximum de 0,1 unité est mesurée après 30 minutes, le pH ayant alors diminué de 7,4 à 7,3. ICHIHARA K. et coll. (1978) utilisant des micorélectrodes mesurent la chute du pH dans la paroi de ventricule gauche de chien. Celle-ci atteind 0,62 à 0,74 unité après 5 minutes d'occlusion coronaire pour un pH initial de 7,5. COBBE S.M. et POOLE-WILSON P.A. (1979-1980 a) montrent sur le ventricule de lapin que la diminution du pH est apparente 5 secondes après le début d'une ischémie. Elle atteind 1,41 unités après 60 minutes. Le pH initial tissulaire est de 7,2 et celui du milieu de 7,37. Cette diminution doit encore s'accroître si l'ischémie est prolongée plus d'une heure, la courbe de variation du pH ne présentant pas un plateau à 60 minutes. La durée réelle d'un infarctus, avant que les circulations collatérales se développent suffisamment pour permettre un retour vers les conditions normales, est inconnue. Elle pourrait être assez longue pour que la diminution du pH soit supérieure à la valeur mesurée après une heure d'ischémie.

.../...

Par contre, l'hypoxie, à elle seule, ne provoque pas une baisse du pH aussi importante que celle consécutive à une ischémie. Après une heure, elle n'est que de 0,5 unité (COBBE S.M. et POOLE-WILSON P.A., 1980 b).

Normalement le myocarde consomme du lactate. Au cours d'une hypoxie ou d'une ischémie, la consommation cesse alors que la production, par le métabolisme anaérobie, est maintenue. Ceci se traduit par une différence des concentrations artério-veineuses coronaires qui devient négative. La cinétique de cette variation est plus lente que celle de la libération du potassium ou de l'acidification du milieu extracellulaire. Ce n'est qu'après 5 minutes d'ischémie que MARSHALL R.J. et coll. (1974) enregistrent une variation de cette différence artério-veineuse coronaire de la concentration de lactate.

Cette excrétion d'acide lactique n'est décelable au niveau du sinus veineux coronaire qu'après 90 minutes d'ischémie (SHARMA G.P. et coll., 1978) alors que la concentration de lactate tissulaire est multipliée par 4 après 30 minutes d'ischémie. Cette différence peut être essentiellement liée au fait que la mesure dans le sinus veineux coronaire prend en compte la zone ischémiée et les territoires sains, ce qui entraine une dilution. Une étude réalisée pendant 6 heures (POURRIAS B., 1979, communication personnelle) après une ligature d'artère coronaire montre que les concentrations veineuse et artérielle de lactate augmentent continuellement pendant la période d'ischémie. La concentration veineuse croît de 195 mg/l à 690 mg/l en moyenne (520-860). Après 10 minutes de ligature, la production de lactate est mise en évidence par la différence artério-veineuse négative qui est maximale après une heure. Après 5 heures, les concentrations artérielles et veineuses sont maximales et leur différence fait apparaitre de nouveau une extraction (voir fig. 1) reflétant le développement des circulations collatérales.

.../...

FIGURE 1

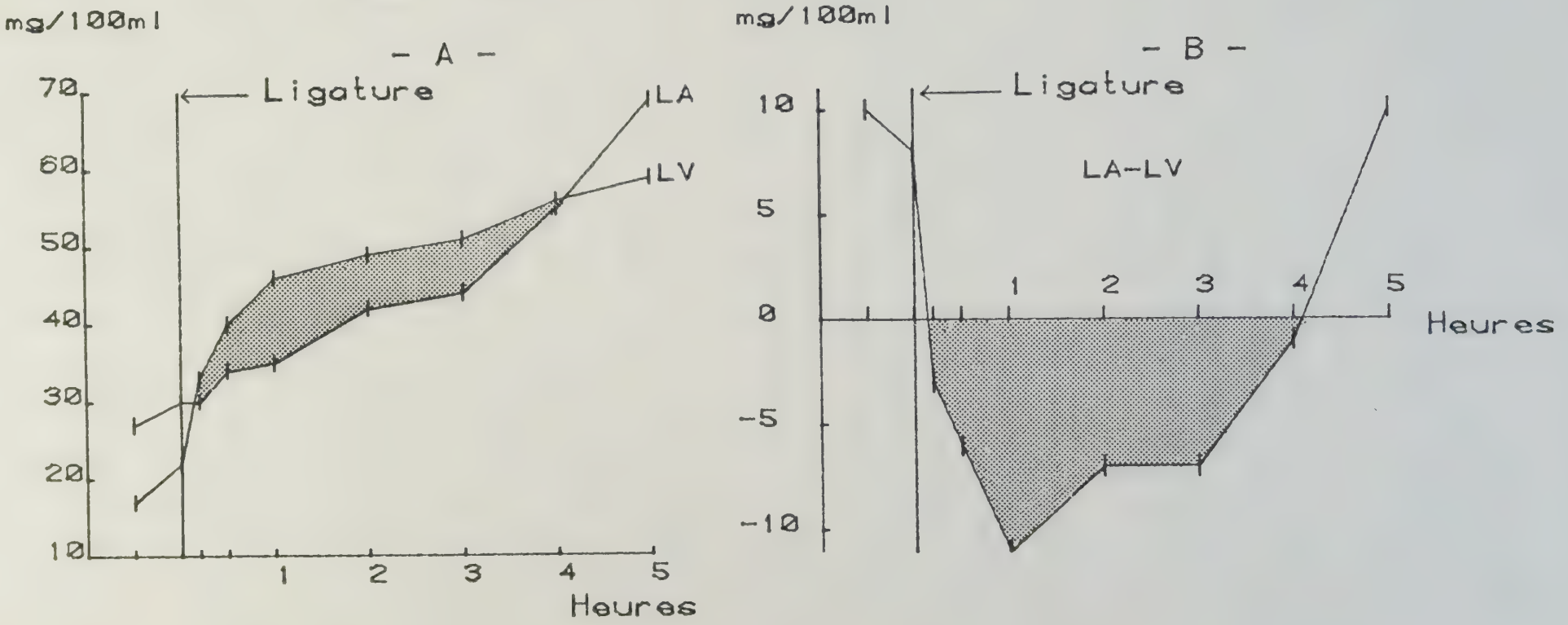
EVOLUTION DES CONCENTRATIONS DE LACTATE ARTERIEL ET VEINEUX CORONAIRE ET DE LEURS DIFFERENCES AVANT ET DURANT 5 HEURES D'ISCHEMIE

A : Concentrations arterielles et veineuses

B : Difference arterio-veineuse

LA : Lactate arteriel LV : Lactate veineux

▒ Excretion de Lactate



Sur le coeur isolé de rat NEELY J.R. et coll. (1973) ont montré que la production de lactate intervient très rapidement après le début de l'ischémie, dans un délai inférieur à 5 minutes.

LAI F. et SCHEUER J. (1975) montrent, sur le même type de préparation, que l'augmentation de la concentration d'acide lactique intervient entre 15 et 30 secondes après le début de l'ischémie donc très peu de temps après les variations du pH ou de la concentration du potassium.

Chez le chien, la ligature de l'artère coronaire induit deux phases de dysrythmies. La première intervient moins d'une heure après le début de l'ischémie. Elle est d'assez courte durée. Après une période de retour à un rythme sinusal normal, une seconde phase de dysrythmies se développe. Elle est maximale entre 8 et 12 heures après la ligature d'artère coronaire. Le plus souvent les troubles cessent entre 48 et 72 heures après le début de l'ischémie (HARRIS A.S., 1966).

Les troubles électrophysiologiques cellulaires diffèrent également en fonction du temps (LAZZARA R. et coll., 1974). Dans la phase précoce suivant le début de l'ischémie, entre 30 minutes et 4 heures, les potentiels d'action des fibres de Purkinje et des cellules myocardiques présentent une faible polarisation, une vitesse de dépolarisation et une durée diminuées. Après une période de 24 à 72 heures, on observe toujours les mêmes variations mais la durée du potentiel d'action est supérieure à la normale et seules les fibres de Purkinje présentent une activité électrique (FRIEDMAN P.L. et coll., 1973a). Ces tissus survivant à l'ischémie sont le siège de réentrées et de foyer d'activité spontanée responsables des dysrythmies post infarctus (FRIEDMAN P.L. et coll., 1973 a et b). Dix à quinze jours après le début de l'ischémie, les fibres de Purkinje survivantes ont retrouvé une activité électrique proche de celle des fibres non ischémiées (LAZZARA R. et coll., 1974).

.../...

Peu de travaux sont consacrés à l'étude des effets combinés des différentes composantes de l'ischémie et de leur corrélation aux perturbations électrophysiologiques enregistrées après un infarctus expérimental chez l'animal.

WIT A.L. et coll. (1972a,b) indiquent que l'association de concentrations élevées de potassium et d'adrénaline provoque des circuits de réentrée au sein des fibres de Purkinje de chien. Sur la même préparation, SENGES J. et coll. (1979) ont étudié les effets combinés de l'hypoxie, d'une acidose lactique et des catécholamines avec ceux de concentrations élevées de potassium. Ils montrent l'importance fondamentale de ce dernier facteur dans l'initiation des troubles par réentrée. Cette étude, par contre, ne distingue pas les effets propres du pH de ceux de l'élévation de la concentration de lactate.

Nous nous sommes proposés de poursuivre ces études des composantes de l'ischémie en nous attachant à déterminer les effets combinés de variations de concentration de potassium, d'acide lactique et de pH extracellulaire sur des fibres de Purkinje de chien. Nous avons également étudié l'influence de telles combinaisons sur les effets d'un antidysrythmique parmi les plus utilisés en thérapeutique humaine : la Lidocaïne. Celle-ci a été l'objet de nombreuses études, mais, seule parmi les perturbations consécutives à une ischémie, l'influence du potassium sur ses effets a fait l'objet de travaux importants (SINGH B.N et VAUGHAN-WILLIAMS E.M., 1971) (OBAYASHI K. et coll., 1975) (BRENNAN F.J. et coll., 1978).

* ° o O o ° *

MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL BIOLOGIQUE

Toutes les expériences ont été réalisées sur des fibres d Purkinje isolées de coeur de chien tout-venant, pesant de 14 à 20 kg. L'animal est anesthésié au Pentobarbital sodique à la dose de 30 mg kg^{-1}, par voie intraveineuse.
Le coeur est rapidement prélevé et placé dans une solution de Tyrode saturée en carbogène (95 % O_2, 5 % CO_2).
Les fibres de Purkinje sont ensuite prélevées du ventricule droit ou gauche en conservant à chaque extrémité un fragment de myocarde.
Les fibres non utilisées immédiatement sont conservées à basse température (+ 4 ou 5° C) dans une solution de Tyrode pauvre en calcium (0,53 mM) et préalablement saturée en carbogène (95 % O_2, 5 % CO_2).

II. CUVE EXPERIMENTALE ET ELECTRODES

Les fibres de Purkinje sont épinglées par les fragments myocardiques de leur extrémités dans le fond d'une cuve en plexiglas de 1,5 ml et perfusées avec un débit de 10 ml. min^{-} par la solution saturée en carbogène (95 % O_2, 5 % CO_2) et maintenues à 37° C $\pm$ 0,2.

Les électrodes de stimulation sont constituées de 2 fils d'argent de 0,5 mm de diamètre séparés de 0,5 à 1 mm, isolés par du catheter de même diamètre interne et chlorurés à leur extrémité. Les électrodes sont appliquées par un micromanipulateur sur l'une ou l'autre extrémité myocardique des préparations.

.../...

Les potentiels d'action sont enregistrés au moyen de classiques microélectrodes à fibre de verre incorporée, remplies de KCl 3 M. Leur impédance est comprise entre 10 et 25 MΩ.
Les microélectrodes sont reliées au dispositif d'enregistrement par des cellules remplies de KCl 3 M et comportant une électrode en argent chloruré.

L'électrode de référence est également constituée d'un fil d'argent chloruré (diamètre 1 mm) placé au fond de la cuve expérimentale.

La température des solutions de perfusion est régulièrement contrôlée par un thermocouple de petit diamètre (0,5 mm) placé dans la cuve à proximité de la préparation et relié à un afficheur numérique (AOIP TN2 AP).

III. DISPOSITIFS DE STIMULATION ET D'ENREGISTREMENT

Les préparations, isolées électriquement (GRASS SIU 5), sont stimulées indifféremment à l'une ou l'autre de leurs extrémités par des pulses rectangulaires de 0,5 à 2 ms délivrés à la fréquence de 60. min^{-1} (GRASS S88 ou HSE Stimulator T). La tension ne dépasse pas 1,1 à 1,3 fois la valeur du seuil. Dans les milieux contenant 11 mM de potassium le déclenchement des potentiels d'action ne répond plus, très souvent, à la loi du "tout ou rien". L'intensité de la stimulation doit alors être augmentée jusqu'à obtenir des potentiels d'action ayant une vitesse de dépolarisation maximale.
Pour les mesures de période réfractaire, un extrastimulus est introduit automatiquement tous les cinq pulses avec un délai décroissant par pas de 20, 10, 5 et 2 ms en approchant de la période réfractaire effective.

.../...

Les potentiels d'action, enregistrés par un adaptateur d'impédance (WPI 750), sont recueillis sur un oscilloscope (Tektronix 5103 N) ainsi que la dérivée première de la phase ascendante obtenue par différenciation électronique (Electromed). L'ensemble est filmé par une caméra 35 mm (ALVAR Cathomatic).

IV. SOLUTIONS

La composition de la solution de Tyrode témoin exprimée en mM est la suivante : NaCl : 130, KCl : 2,7, $CaCl_2$: 2,12 (0,53 pour la conservation des fibres) PO_4H_2Na : 0,66 CO_3HNa : 24, $MgCl_2$: 0,24, glucose 11 mM. La solution est saturée par du carbogène (95 % O_2, 5 % CO_2) le pH est voisin de 7,3.

Pour les solutions enrichies en potassium, la concentration de KCl est portée à 5,6 ou 11 mM.

L'acide lactique (L^+ acide lactique Sigma) est directement dissout dans la solution de Tyrode saturée en carbogène pour obtenir les concentrations finales de 210, 550 ou 1000 mg/l. Le pH est maintenu par addition de bicarbonate.

Les solutions acides sont obtenues en abaissant la concentration de bicarbonate à 6 mM (pH 6,8) ou 1 mM (pH 6,2). La concentration totale en sodium est maintenue par addition de NaCl.

La lidocaïne (Xylocaïne 5 % Roger Bellon) est diluée dans la solution de Tyrode pour obtenir la concentration finale de 2,5 mg/l ($9,3\ 10^{-6}$ M).

Pour les solutions enrichies en potassium ou en acide lactique, le faible accroissement d'osmolarité n'est pas compensé.

Les solutions contenant de la Tétrodotoxine (TTX) sont préparées à partir d'une solution mère à $3,13\ 10^{-5}$ M diluée dans du Tyrode pour obtenir les concentrations finales de 10^{-7} M et $3,13\ 10^{-7}$ M.

.../...

V. TRAITEMENT DES RESULTATS - CALCULS STATISTIQUES

Les mesures des paramètres sont faites sur le film agrandi 2 fois.

Chaque expérience est traitée de la façon suivante : cinq mesures de chaque paramètre sont faites dans chacune des conditions expérimentales. Ces mesures sont traitées par le test de t de Student pour séries non appariées.

Pour une série d'expériences identiques la comparaison des moyennes précédemment obtenues est effectuée avec le test de t de Student pour séries appariées après une analyse de variance. Ce sont ces derniers résultats qui sont présentés dans les différentes figures et les tableaux rassemblés en annexe.

De plus une analyse de variance à trois facteurs dont un à mesures répétées a été réalisée pour tester les interactions entre les différents éléments étudiés : acide lactique et potassium, pH et potassium (en ce qui concerne leur effets propres) et leurs actions sur les effets de la lidocaïne.

Sont considérées comme significatives les intéractions dont la probabilité est inférieure ou égale à 10 % ($p \leq 0,10$).

L'influence d'un élément unique est considérée significative pour $p \leq 0,05$.

L'existence d'une intéraction, entre lactate et potassium par exemple, signifiera que pour le paramètre du potentiel d'action considéré, son évolution en présence d'une concentration donnée de lactate en fonction de l'augmentation du potassium sera qualitativement différente de celle en présence d'une autre concentration de lactate. Ce qui empêche toute extrapolation de l'une à l'autre.

.../...

VI. PARAMÈTRES MESURÉS ET ABRÉVIATIONS UTILISÉES

La figure 2 donne une représentation schématique de potentiels d'action de cellule de fibre de Purkinje ainsi que les différents paramètres mesurés.

1) Potentiel de repos ou Em. (mV)
2) Amplitude du potentiel d'action Amp. (mV)
3) Amplitude du plateau Pla (mV)
   (mesurée soit à la bosse du début de la phase 2 ou a l'intersection de la phase 1 et de la phase 2)
4) La durée à 25 % de la repolarisation D25 (ms)*
5) La durée à 50 % D50 (ms)
6) La durée à 75 % D75 (ms)
7) La durée à 90 % D90 (ms)
8) La vitesse de dépolarisation dV/dt (V/s.)

Eventuellement lorsque les fibres présentent une activité spontanée sont également mesurés :

9) Le potentiel presystolique EPR (mV)
10) La pente de dépolarisation diastolique P. Dia. (mV/s)
11) La fréquence de l'activité spontanée FRE (bts./min)

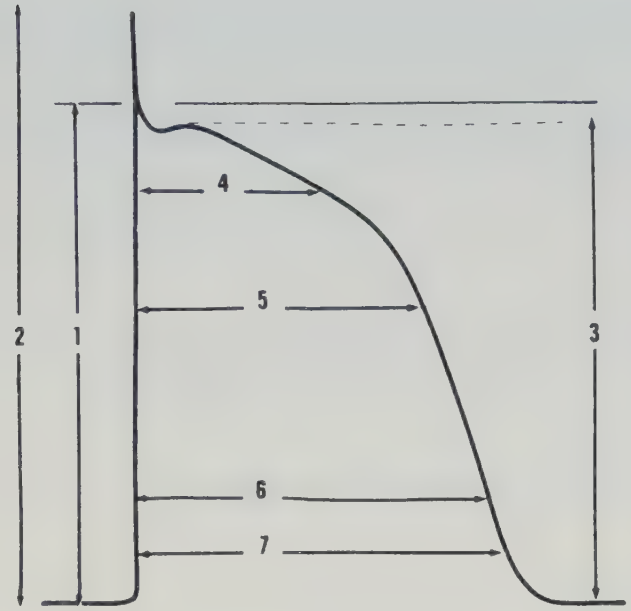
La période réfractaire effective est mesurée par le délai le plus court entre le début de la phase ascendante du dernier potentiel d'action du cycle de base et celle du potentiel d'action produit par l'extrastimulus.

* Ce paramètre ne peut pas toujours être mesuré dans les milieux à 2,7 ou 5,6 mM de potassium. Il n'est présenté dans les figures et tableaux de résultats obtenus dans ces conditions que si la mesure a pu être faite dans toutes les expériences de la série.

.../...

FIGURE 2

PARAMÈTRES MESURÉS ET ABRÉVIATIONS UTILISÉES



1 : Potentiel de repos ou Em. (mV)

2 : Amplitude du potentiel d'action Amp. (mV)

3 : Amplitude du plateau Pla (mV)

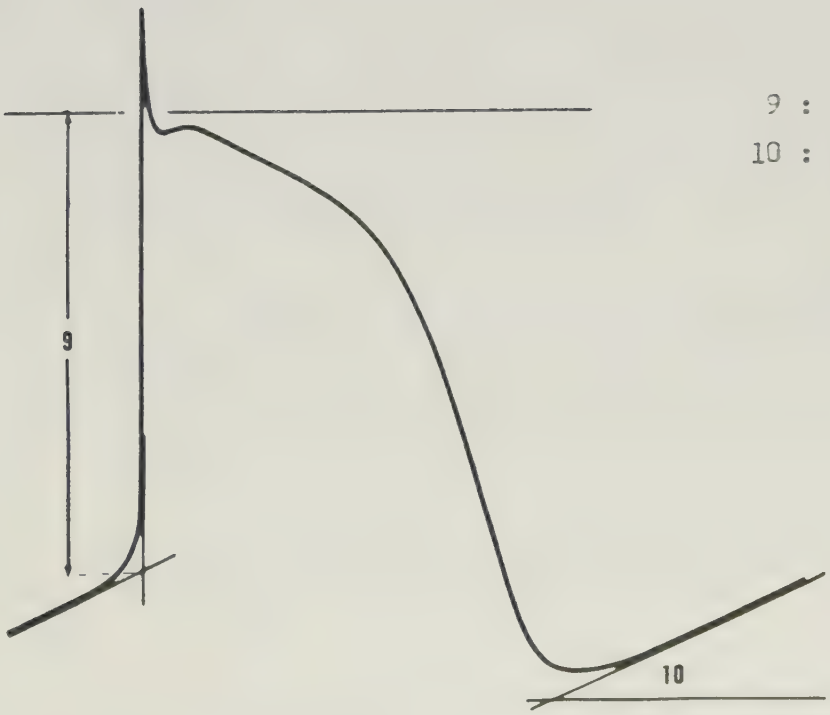
4 : Durée à 25 % D 25 (ms)

5 : Durée à 50 % D 50 (ms)

6 : Durée à 75 % D 75 (ms)

7 : Durée à 90 % D 90 (ms)

8 : Vitesse de dépolarisation dV/dt (V/s)



9 : Potentiel présystolique EPR (mV

10 : Pente de dépolarisation diastolique P. Dia. (mV/s)

RESULTATS

I. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DES VARIATIONS DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE, DU pH ET DES CONCENTRATIONS CROISSANTES D'ACIDE LACTIQUE.

A. *AUGMENTATION DE LA CONCENTRATION POTASSIQUE DANS LE MILIEU DE PERFUSION*

1) Augmentation de 2,7 à 5,6 mM (fig. 3 et 6 - tabl. 1)

Après 30 minutes de perfusion en milieu contenant 5,6 mM de potassium. Les modifications des potentiels d'action sont relativement modérées. Le potentiel de repos (Em) diminue de 7,3 mV (- 7 %) et la vitesse de dépolarisation (dV/dt) de 46 V/s (- 6 %) mais cette variation n'est pas statistiquement significative. Les plus importantes modifications concernent les durées à 50, 75 et 90 % de repolarisation qui diminuent respectivement de 48 ms (- 17 %), 53 ms (- 14 %) et 71 ms (-17 %) (la durée à 25 % n'est pas mesurable).

Alors qu'en milieu à 2,7 mM de potassium, on observe fréquemment une activité spontanée des préparations, celle-ci disparaît en milieu à 5,6 mM et on n'observe plus de pente de dépolarisation diastolique.

2) Augmentation de la concentration potassique de 5,6 à 11 mM (fig. 4 et 6 - tabl. 2)

Les modifications observées en milieu 11 mM sont qualitativement identiques mais d'amplitudes beaucoup plus importantes que les précédentes.

.../...

La vitesse de dépolarisation, dV/dt, chute de 452 à 124 V/s (- 73 %). Le potentiel de repos diminue de 9 mV, de 85 à 74 mV (- 12,6 %). La durée du potentiel d'action diminue de près de 50 %, à tous les niveaux de repolarisation (50, 75 et 90 %).

De plus, le potentiel d'action n'est plus dans tous les cas du type "tout ou rien" (THYRUM P.T. 1974) : la vitesse de la dépolarisation est fonction de l'intensité de la stimulation, ce phénomène est d'autant plus marqué que la vitesse de dépolarisation maximale possible est plus basse.

3) Augmentation de la concentration potassique de 2,7 à 11 mM (fig. 5 et 6 - tabl. 3)

Qualitativement, les effets observés restent identiques avec une dépolarisation, une diminution d'amplitude et de la vitesse de dépolarisation supérieures à celles de la série précédente.

Dans les deux séries d'expériences où la concentration de potassium est portée à 11 mM, lorsque les durées initiales sont comparables, les diminutions observées sont légèrement supérieures sur les préparations initialement perfusées par le milieu à 2,7 mM de potassium.

Pour l'ensemble des fibres perfusées par un milieu à 11 mM de potassium, on peut remarquer deux points particuliers.:

. La grande variabilité de la polarisation membranaire, de - 63 à - 86 mV ; l'amplitude de la variation du potentiel de repos apparaît indépendante de sa valeur initiale.

.../...

. Il y a également une grande disparité des vitesses de dépolarisation, de 50 à 180 V/s, et la valeur de ce paramètre est indépendante du potentiel de repos atteint en milieu à concentration potassique 11 mM.

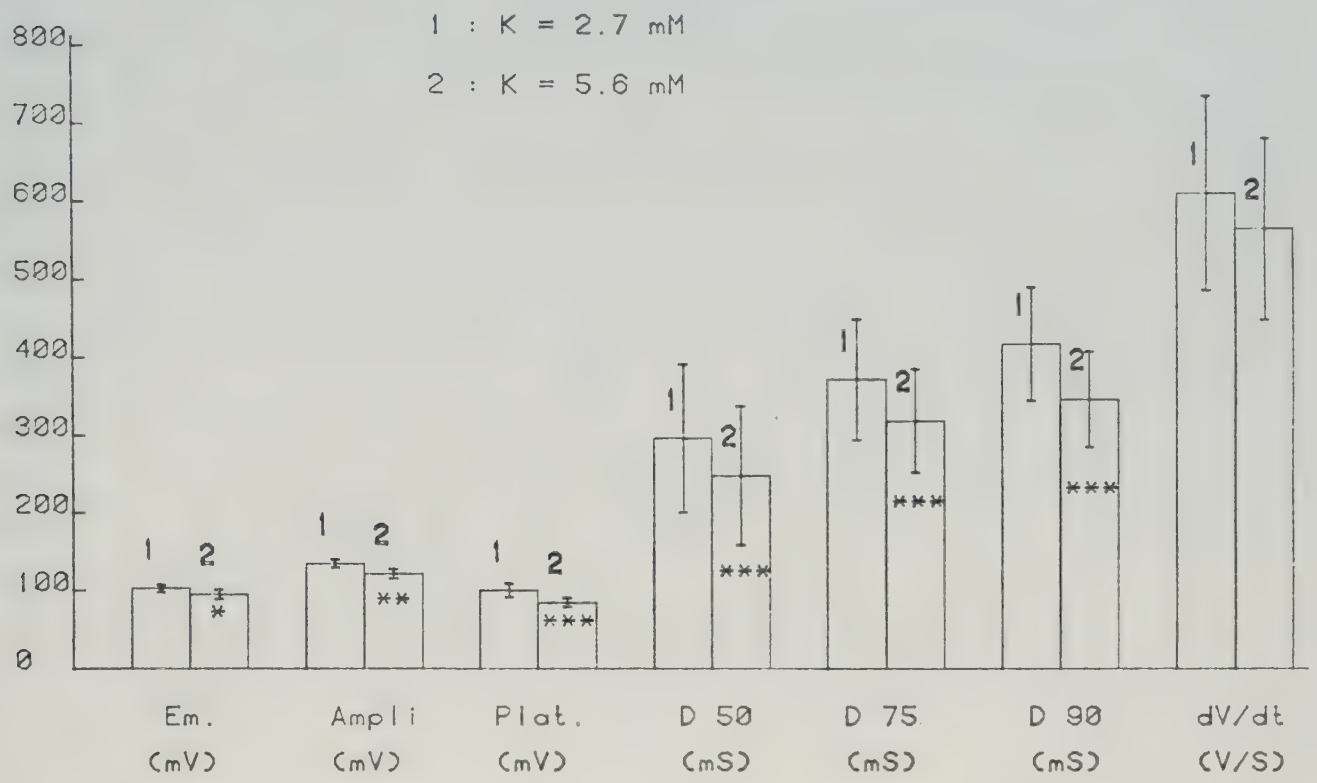
L'excitabilité est estimée par l'augmentation de l'intensité de stimulation nécessaire pour déclencher un potentiel d'action. La vitesse de conduction est estimée à partir de l'intervalle entre l'artéfact de stimulation et le début du potentiel d'action. Ces deux paramètres ne varient pas quand la concentration de potassium est augmentée de 2,7 à 5,6 mM, mais diminuent considérablement en milieu à 11 mM (voir fig. 5), certaines fibres devenant totalement inexcitables, qu'elles soient stimulées par l'une ou l'autre de leurs extrémités.

.../...

FIGURE 3

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM DE 2.7 A 5.6 mM SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN

Variation et ecart-type, n=9 ,test t de Student * p<0.05
** p<0.01
*** p<0.001



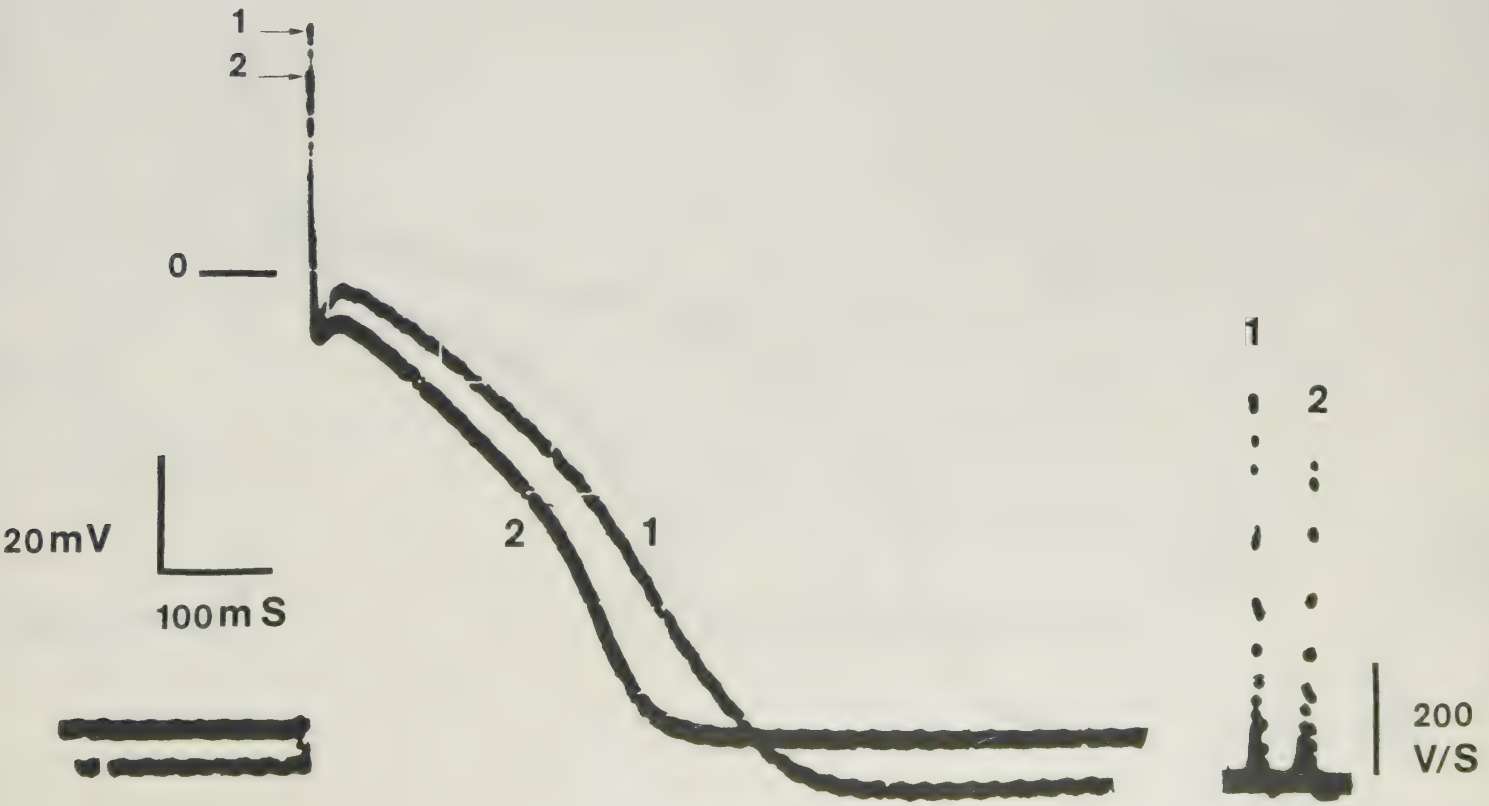
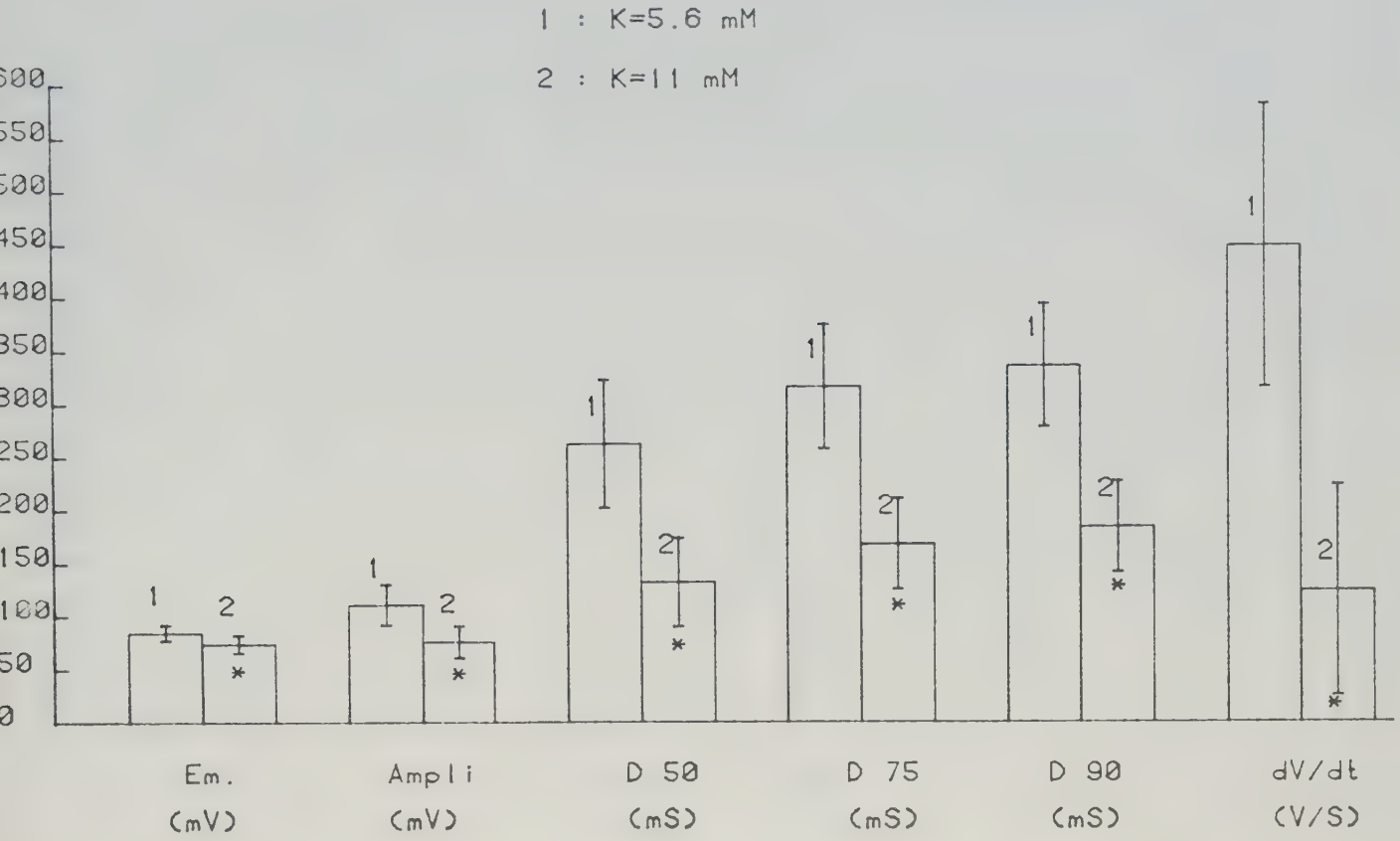


FIGURE 4

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM DE 5.6 A 11 mM SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN

Variation et ecart-type, n=5, test t de Student * p<0.05



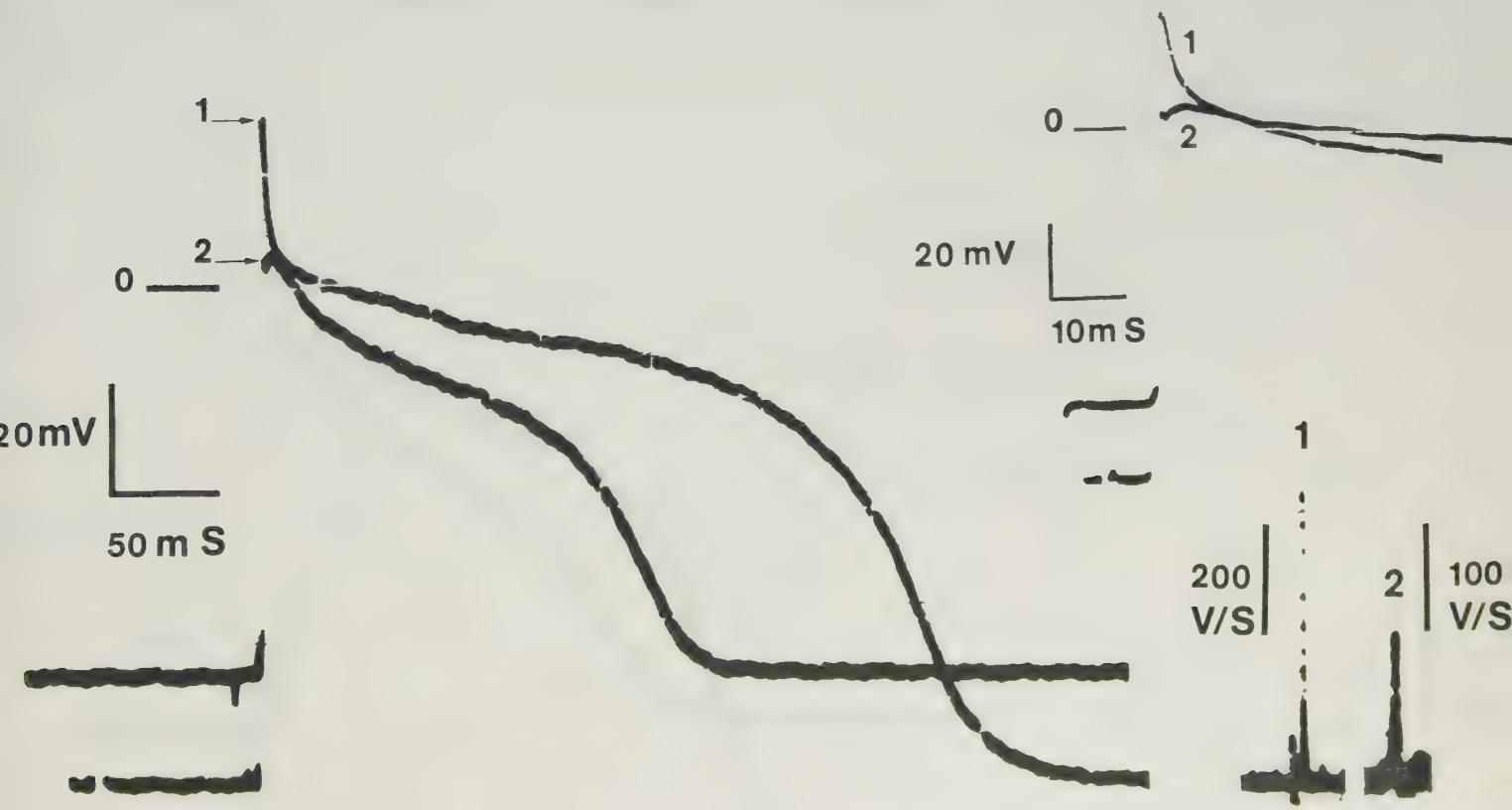
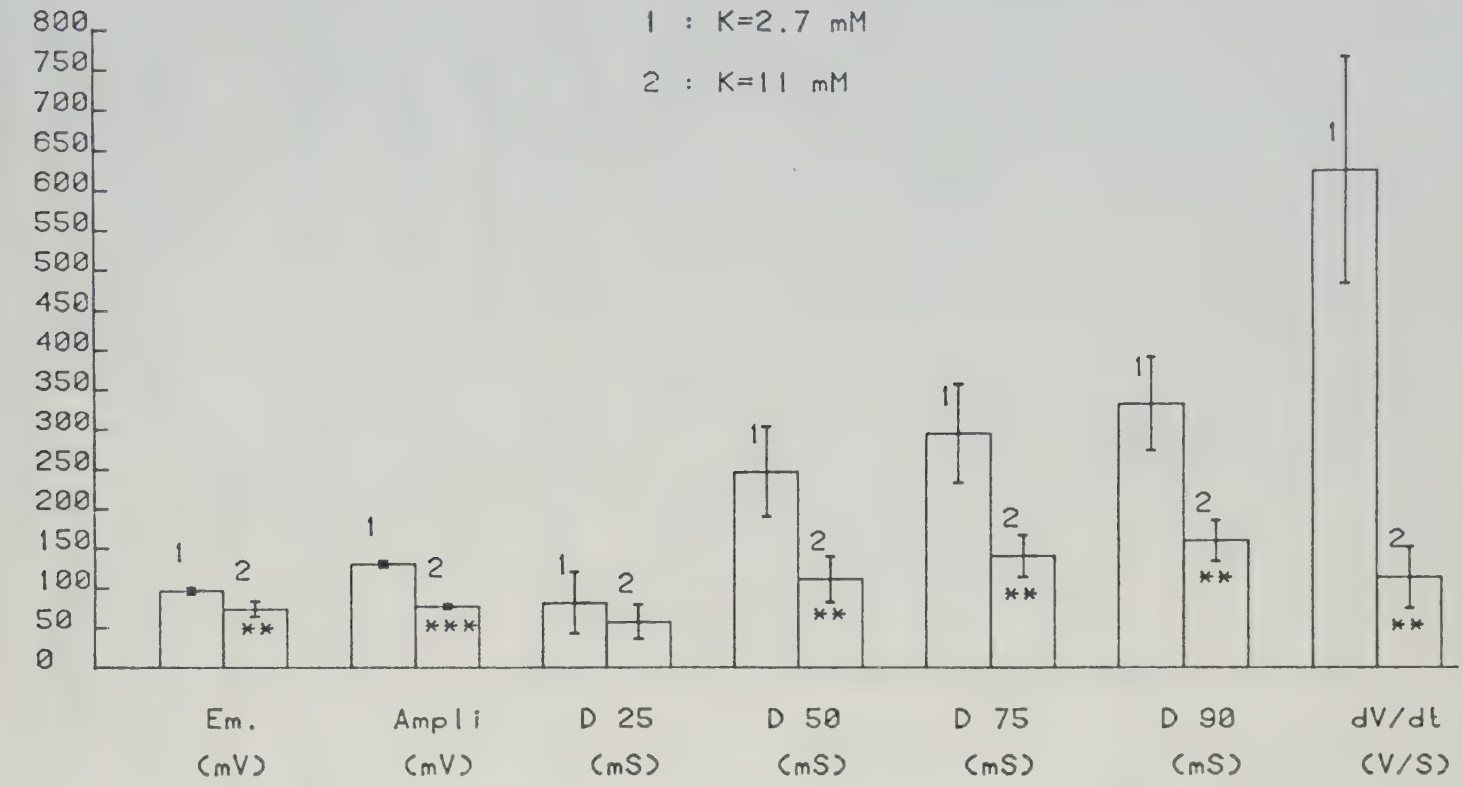


FIGURE 5

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM DE 2.7 A 11 mM SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN

Variation et ecart-type, n=6, test t de Student ** p<0.01 *** p<0.001



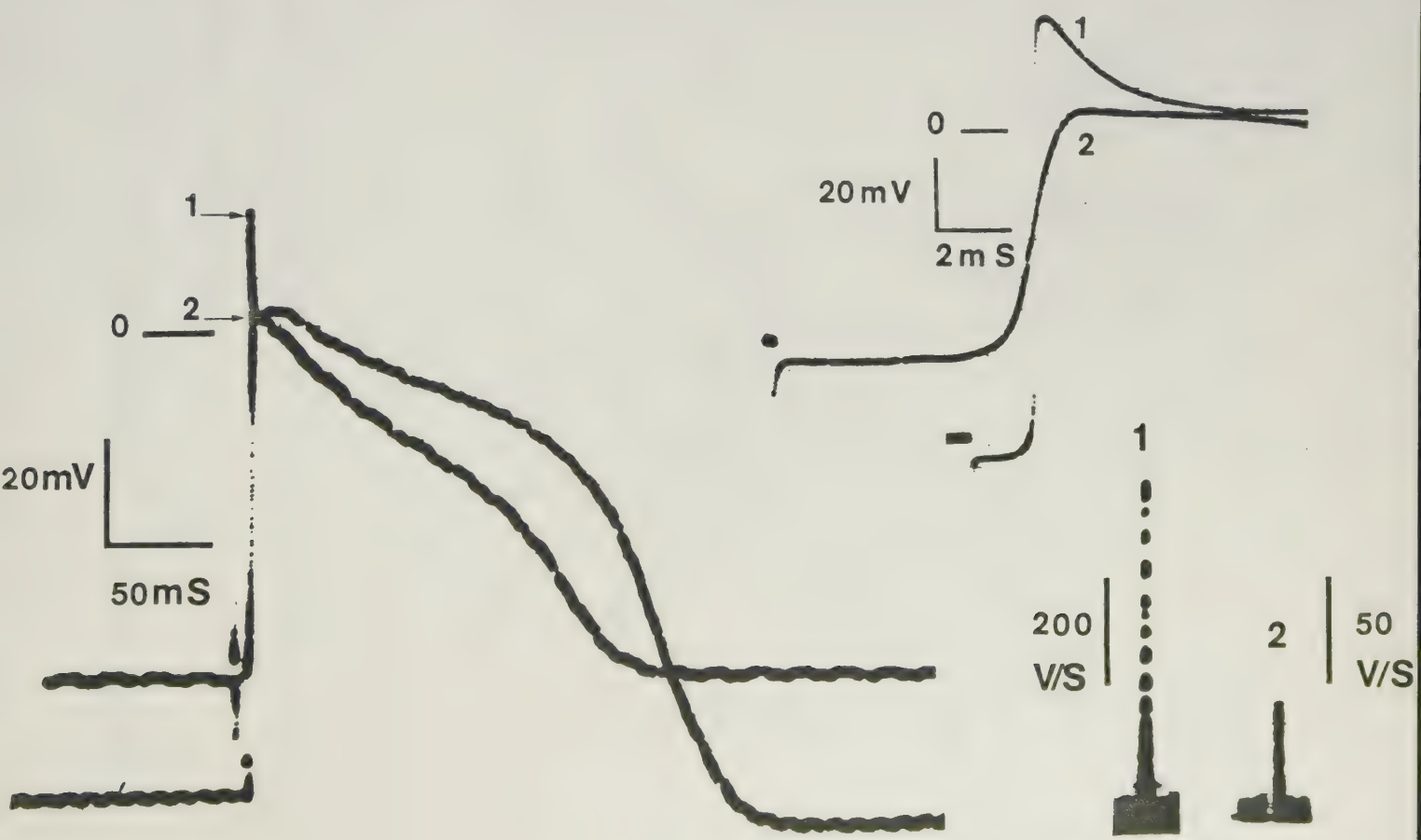


FIGURE 6

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM DE 2.7 A 5.6 OU 11 mM

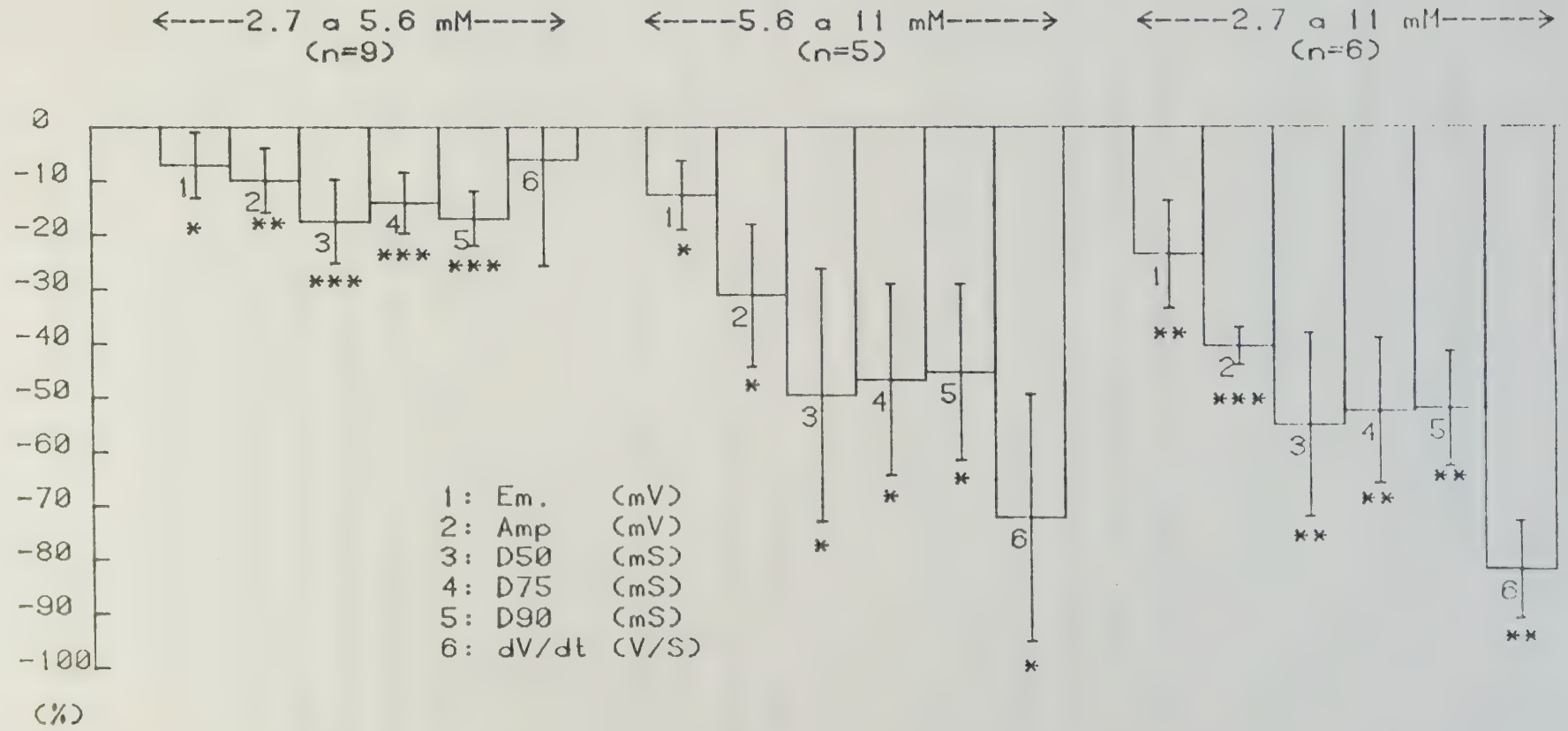
SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN

Variation en % et ecart-type test t de Student

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001



B. *DIMINUTION DU PH DANS LE MILIEU DE PERFUSION*

1) En milieu potassique 2,7 mM

a) Diminution du pH de 7,3 à 6,8
(fig. 7, 8, 11 et 18 - tabl. 4 et 5)

Après 30 minutes de perfusion en milieu à pH 6,80, les résultats obtenus sont très proches, quel que soit le type de fibres, stimulées (n = 7) ou ayant une activité spontanée (n = 5). Le potentiel de repos ou le potentiel diastolique maximal diminue de 6 à 7 mV. L'amplitude des potentiels d'action diminue d'une valeur identique, le plateau diminuant de 4 à 6 mV. Les baisses de la vitesse de dépolarisation sont également comparables dans les 2 séries (65 et 70 V/s). Par contre les augmentations de durées, mesurées à 50, 75 et 90 % de repolarisation, sont plus importantes dans la série des préparations stimulées. Elles sont respectivement de 40 (+ 22 %), 61 (+ 26 %) et 89 ms (+ 33 %), alors que pour les fibres en activité spontanée, nous obtenons 24 (+ 10 %), 40 (+ 13 %) et 73 ms (+ 21 %) d'allongement. La durée à 25 % de repolarisation n'a pu être mesurée dans toutes les expériences. Dans les 2 cas les allongements en fin de repolarisation sont les plus importants, en particulier, dans le cas des fibres en activité spontanée. Pour celles-ci, la fréquence augmente de 11 % (+ 5 bts/min) , la variation n'est pas statistiquement significative. La pente de dépolarisation diastolique diminue de 2 mV/s . Le potentiel presystolique ne varie pas significativement (-1,5 mV) mais sa faible diminution liée à la dépolarisation conduit aux augmentations de fréquence observées.

.../...

De profondes altérations des potentiels d'action ont été observées, dès les premières minutes de perfusion à pH 6,8, dans trois expériences dont deux sur des préparations présentant une activité spontanée. La diminution du potentiel de repos et de la vitesse de dépolarisation conduisent soit à une activité automatique rapide du type de celle produite par l'isoprénaline sur des fibres dépolarisées par de fortes concentrations de potassium (BRENNAN F.J. et coll., 1978), soit à des modifications comparables à celles décrites par CORABOEUF E. et coll. (1980) donnant lieu à des réexcitations ou des potentiels d'action dédoublés (fig. 8).

b) Diminution du pH de 7,3 à 6,2
(fig. 9, 10, 11 et 19 - tabl. 6)

Dans la majorité des expériences, il suffit de quelques minutes de perfusion en milieu à pH 6,2 pour que se développent des altérations semblables à celles précédemment décrites : potentiels d'actions dédoublés ou automatisme rapide à partir d'un potentiel diastolique de - 50 à - 60 mV. Lorsque l'activité cesse, les préparations restent dépolarisées à cette valeur (voir fig. 9). Seules deux préparations ont conservé une activité électrique sub-normale de 5 à 15 minutes après le début de la perfusion du milieu à pH 6,2.

.../...

Les diminutions du potentiel de repos, de l'amplitude et du plateau sont accrues, alors que la diminution de la vitesse de dépolarisation, 55 V/s (- 16 %), diffère peu de celle enregistrée en milieu à pH 6,8, 65 V/s (- 12 %), mais ceci peut être en rapport avec le temps de perfusion plus court. Les augmentations des durées à 75 et 90 % de repolarisation sont plus importantes qu'en pH 6,8. La phase 3 présente un rebond caractéristique également plus marqué.

2) En milieu potassique 5,6 mM

a) Diminution du pH de 7,3 à 6,8
(fig. 12, 14 et 18 - tabl. 7)

L'augmentation du potassium extracellulaire supprime l'apparition de rebonds de la phase 3 (CORABOEUF E. et coll., 1980) (BROWN R.H. et NOBLE D., 1978). Après 30 minutes de perfusion en milieu à pH 6,8, on n'enregistre que de faibles diminutions du potentiel de repos, de l'amplitude et du plateau, inférieures à celles enregistrées en milieu à 2,7 mM de potassium. Seule la dépolarisation est statistiquement significative. La diminution de la vitesse de dépolarisation, 85 V/s (- 15 %) est légèrement supérieure à celle observée en milieu moins riche en potassium. Les augmentations des durées sont relativement identiques à tous les niveaux de repolarisation (de 19 à 20 %). La durée à 25 % de repolarisation n'a pu être mesurée. Il n'y a plus d'augmentations de durée "préférentielles" en fin de repolarisation correspondant au rebond observé fréquemment en milieu à 2,7 mM de potassium.

.../...

b) Diminution du pH de 7,3 à 6,2
(fig. 13, 14 et 19 - tabl. 8)

La dépolarisation, après 30 minutes de perfusion en milieu à pH 6,2, augmente légèrement, 9 mV (- 10 %), mais reste très inférieure à celle provoquée en milieu à 2,7 mM de potassium. Les diminutions d'amplitude et du plateau sont plus importantes, - 13 mV (- 10 %) et - 7 mV (- 8 %). La vitesse de dépolarisation diminue de près de 50 % (- 328 V/s). La modification du décours des potentiels d'action ressemble à celle enregistrée en milieu à plus faible concentration de potassium. L'augmentation à 90 % de repolarisation, 70 ms (+ 26 %) est supérieure à celle obtenue en pH 6,8, 50 ms (+ 20 %), alors que l'allongement à 50 % de repolarisation n'est que de 36 ms (+ 7 %). Cependant, la pente de la phase 3 de la repolarisation reste uniforme et ne présente jamais de rebonds comme en milieu à 2,7 mM de potassium, même au pH le plus acide.

3) En milieu potassique 11 mM

a) Diminution du pH de 7,2 à 6,8
(fig. 15, 17 et 18 - tabl. 9)

Contrairement aux résultats obtenus dans les milieux à plus faible concentration potassique, la diminution du pH de 7,2 à 6,8 produit une hyperpolarisation moyenne de 6 mV (+ 10 %). L'amplitude du potentiel d'action diminue de 7 mV (- 8 %) et la vitesse de dépolarisation baisse relativement beaucoup plus que précédemment, 61 V/s (- 60 %). Les durées augmentent à tous les niveaux, particulièrement à 25 % de repolarisation, + 16 ms (+ 26 %), alors que les augmentations relatives sont très voisines à 50,75 et 90 % de repolarisation + 21 ms (+ 16 %), + 25 ms (+ 15 %) et 33 ms (+ 18 %).

.../...

Lorsque les potentiels d'action présentent une dépolarisation en 2 phases, les enregistrements à grande vitesse de balayage montrent que la diminution porte essentiellement sur la première (fig. 15).

b) Diminution du pH de 7,2 à 6,2
(fig. 16, 17 et 19 - tabl. 10)

30 minutes de perfusion en milieu à pH 6,2 ne provoque plus aucune variation du potentiel de repos. La diminution d'amplitude est supérieure à celle en milieu à pH 6,8, 8,5 mV (- 11 %), ainsi que celle de la vitesse de dépolarisation, 68 V/s (- 89 %). Les deux composantes de la phase de dépolarisation sont diminuées (fig. 16).

Les augmentations des durées sont au moins 2 fois supérieures à celles observées à pH 6,8. Les allongements les plus importants se produisent en fin de repolarisation et l'on obtient respectivement à 25, 50, 75 et 90 %, 28 ms (+ 54 %), + 45 ms (+ 38 %), + 65 ms (+ 43 %) et + 85 ms (+ 50 %). L'augmentation en fin de phase 3 n'est pas beaucoup plus importante qu'à 50 ou 75 % de repolarisation contrairement aux résultats obtenus au même pH (fig.13) en milieu à 5,6 mM de potassium. On n'observe pas non plus de rebonds comme en milieu à 2,7 mM de potassium.

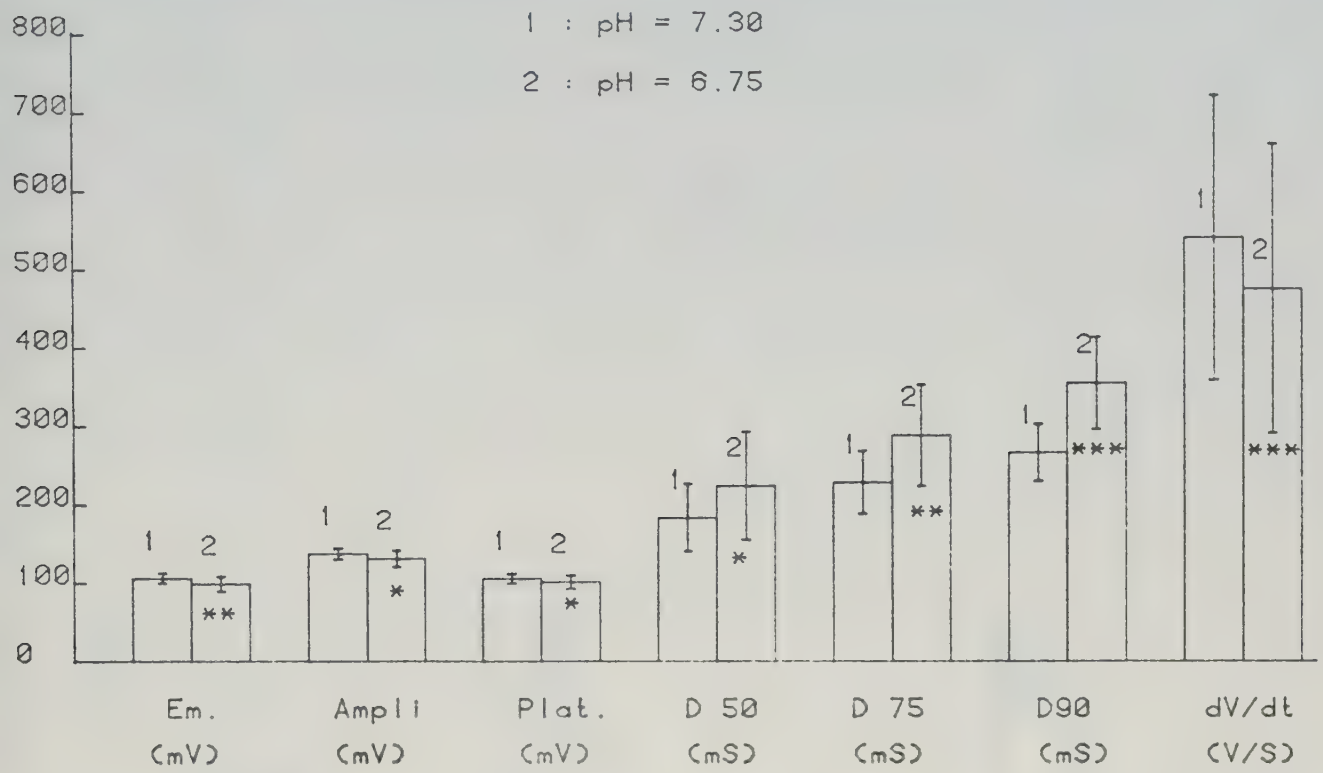
Cet effet apparait donc d'autant plus important que le pH est bas et que la concentration potassique du milieu est faible.

.../...

FIGURE 7

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.30±0.03 A 6.75±0.03 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



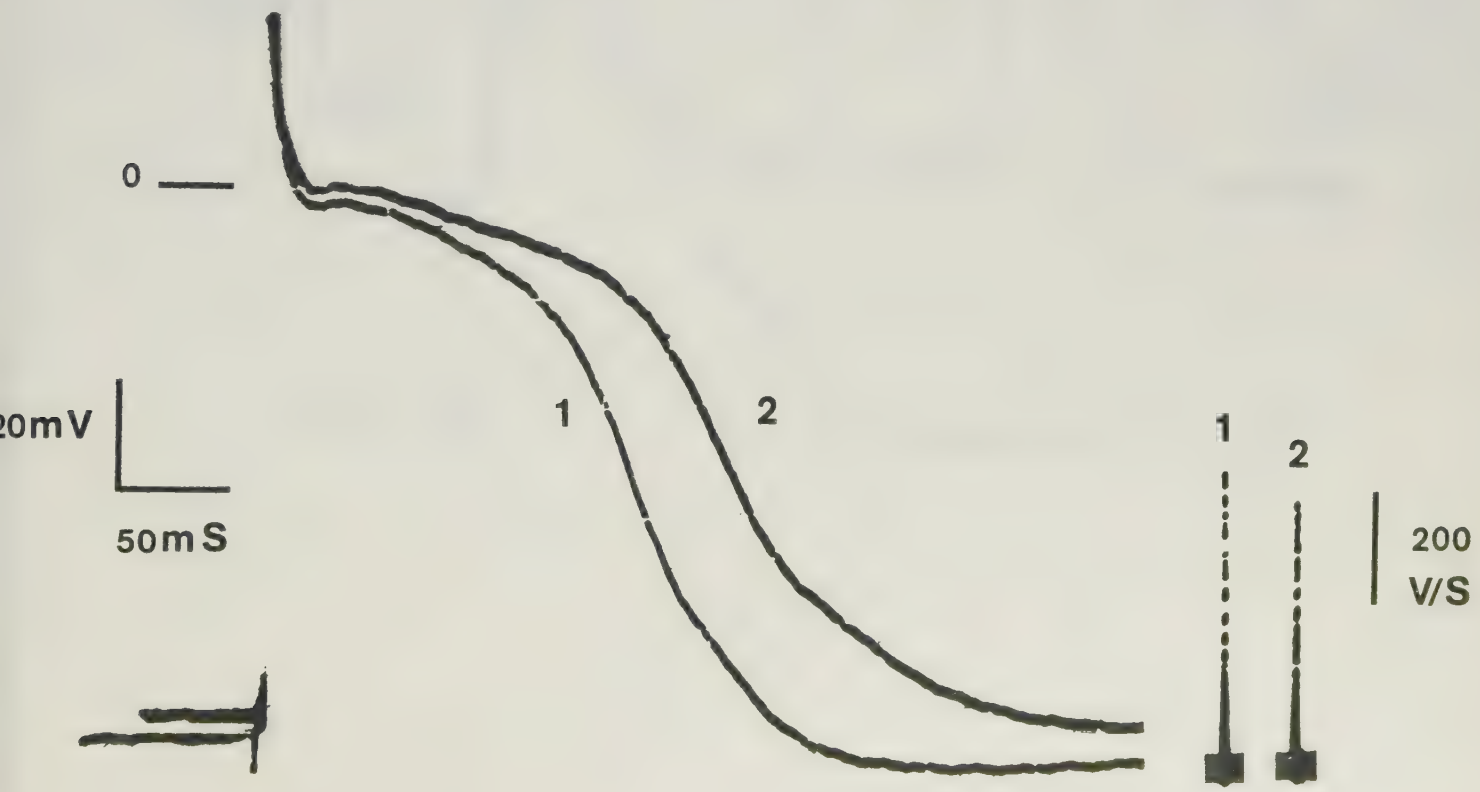


FIGURE 8

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.31 A 6.73 EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM DONNANT DES POTENTIELS D'ACTION DEDOUBLES

1 : Temoin

2 : pH 6.73 (30 min.)

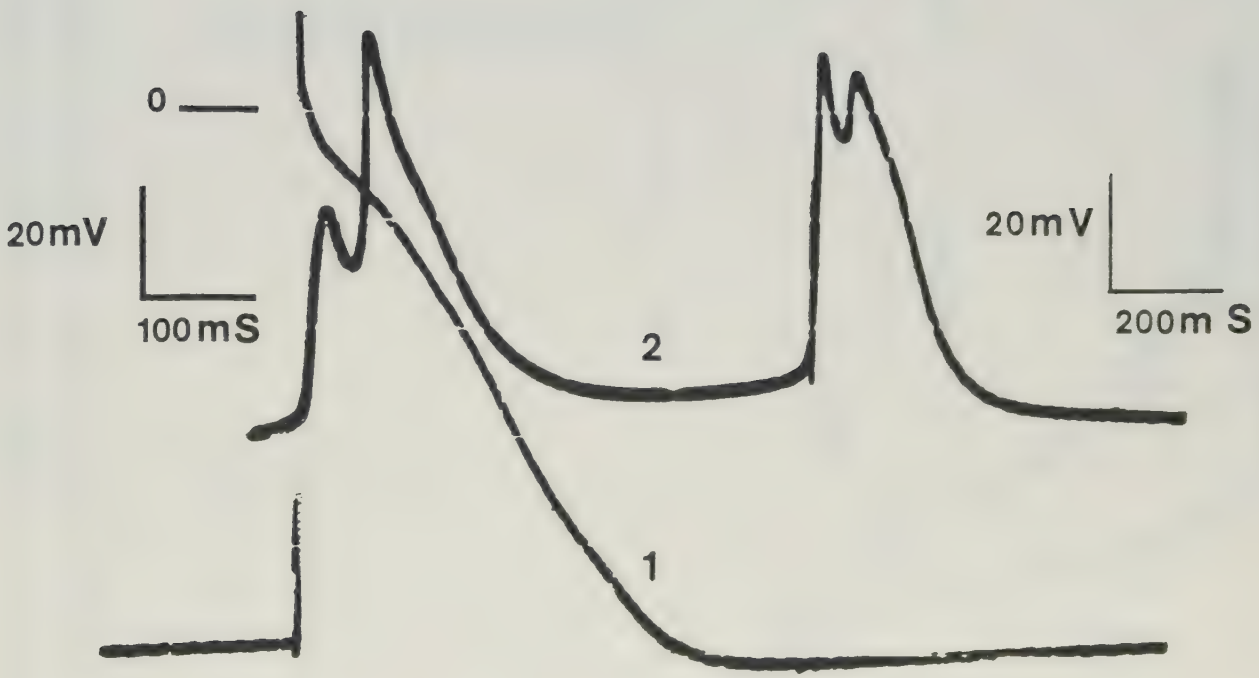
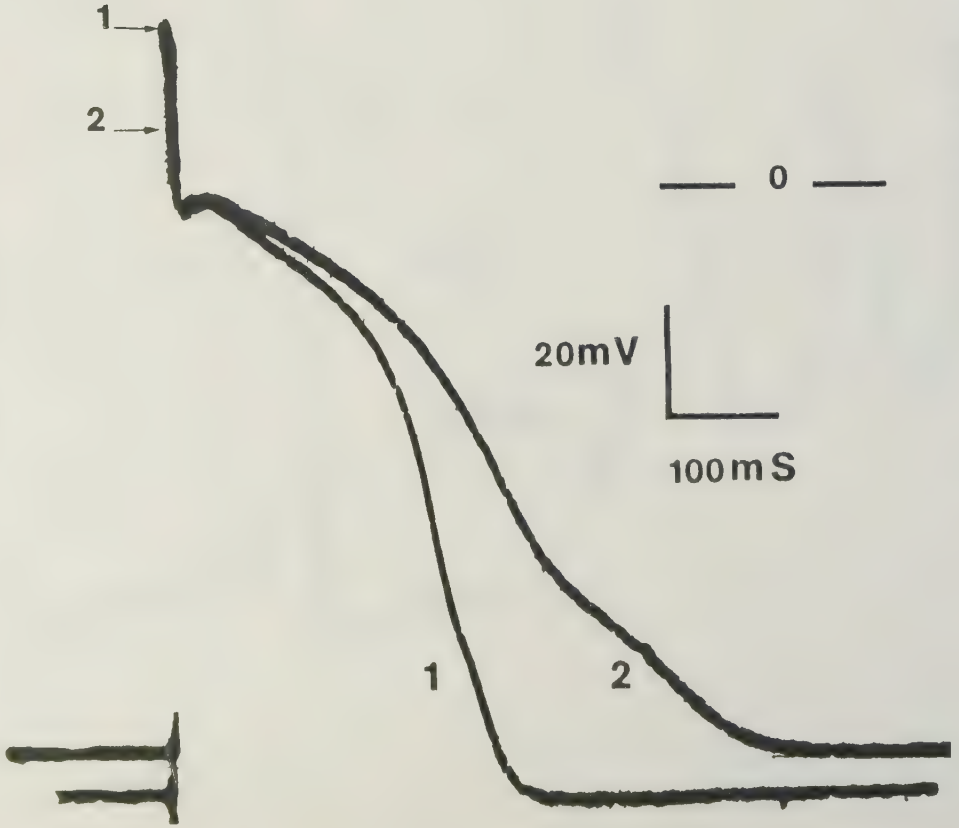


FIGURE 9

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.36 A 6.23 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (n=2)

1 : pH 7.36

2 : pH 6.23



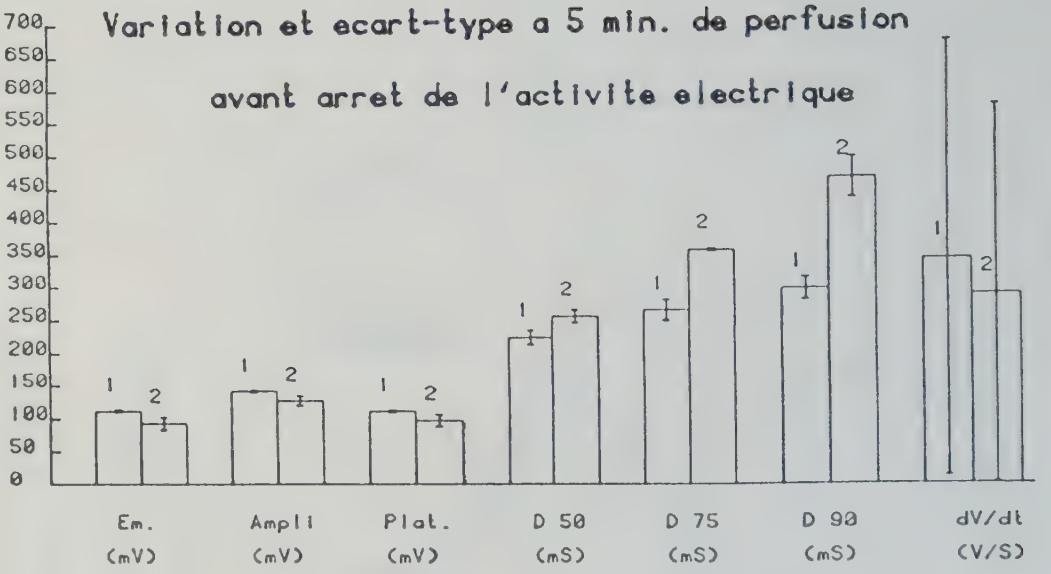
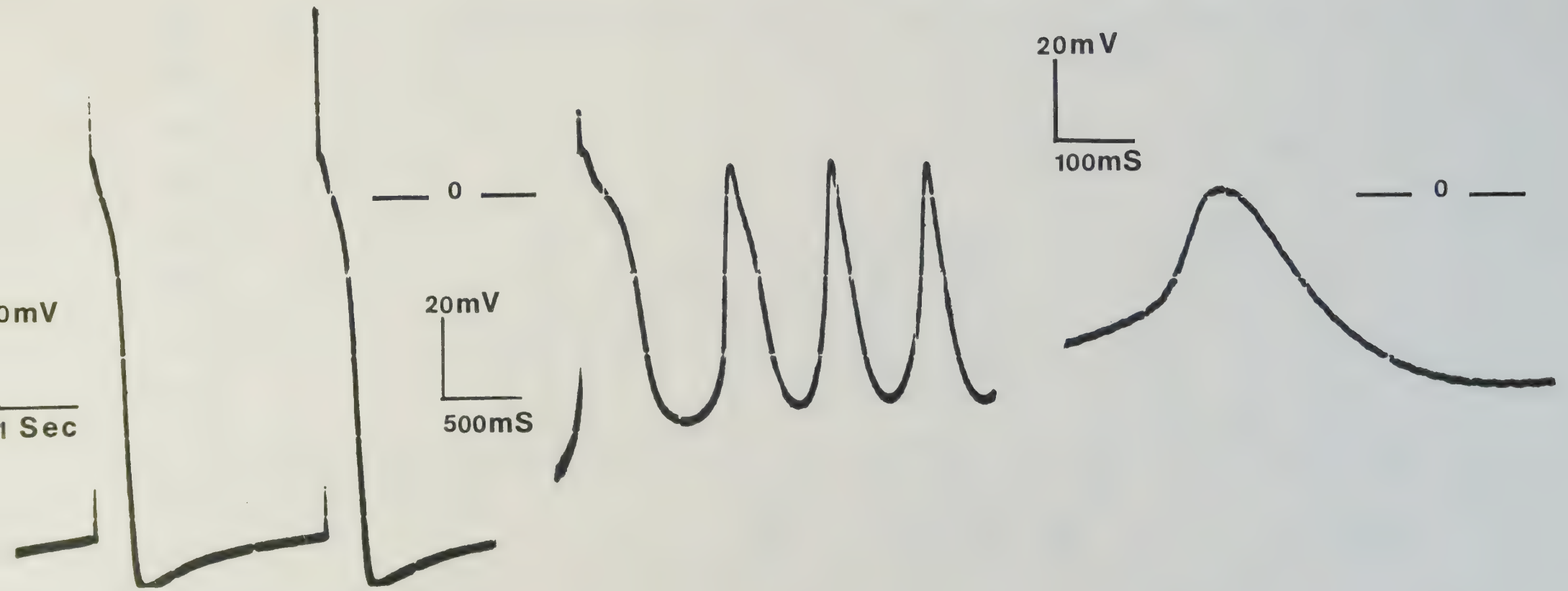


FIGURE 10

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.29 A 6.17 SUR UNE FIBRE AYANT UNE ACTIVITE SPONTANEE EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM



1 : Temoin

2 : pH 6.17 ;3 min.

3 : pH 6.17 ;5 min.

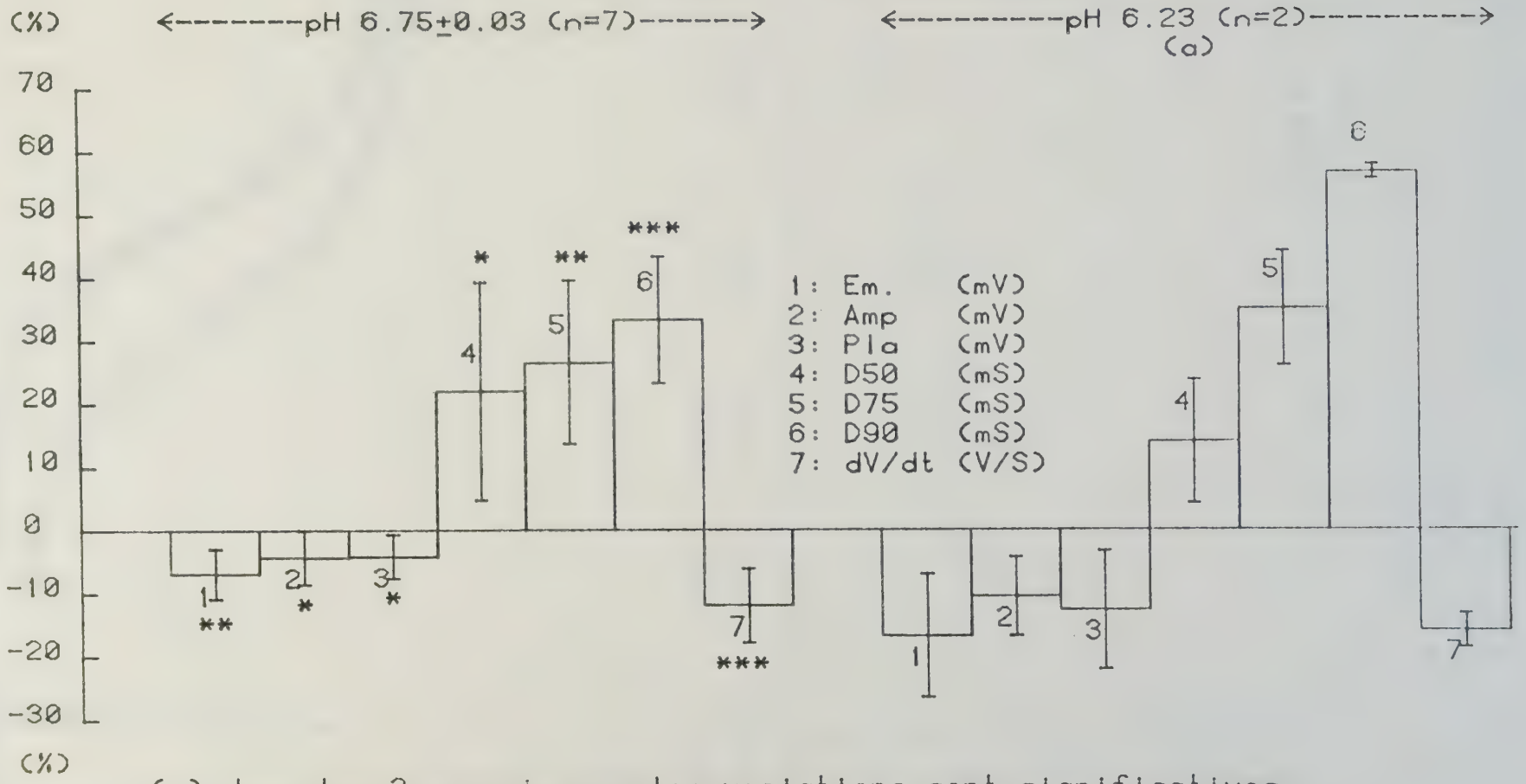
FIGURE 11

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN

EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (pH normal 7.33±0.03)

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05

** p<0.05 *** p<0.001

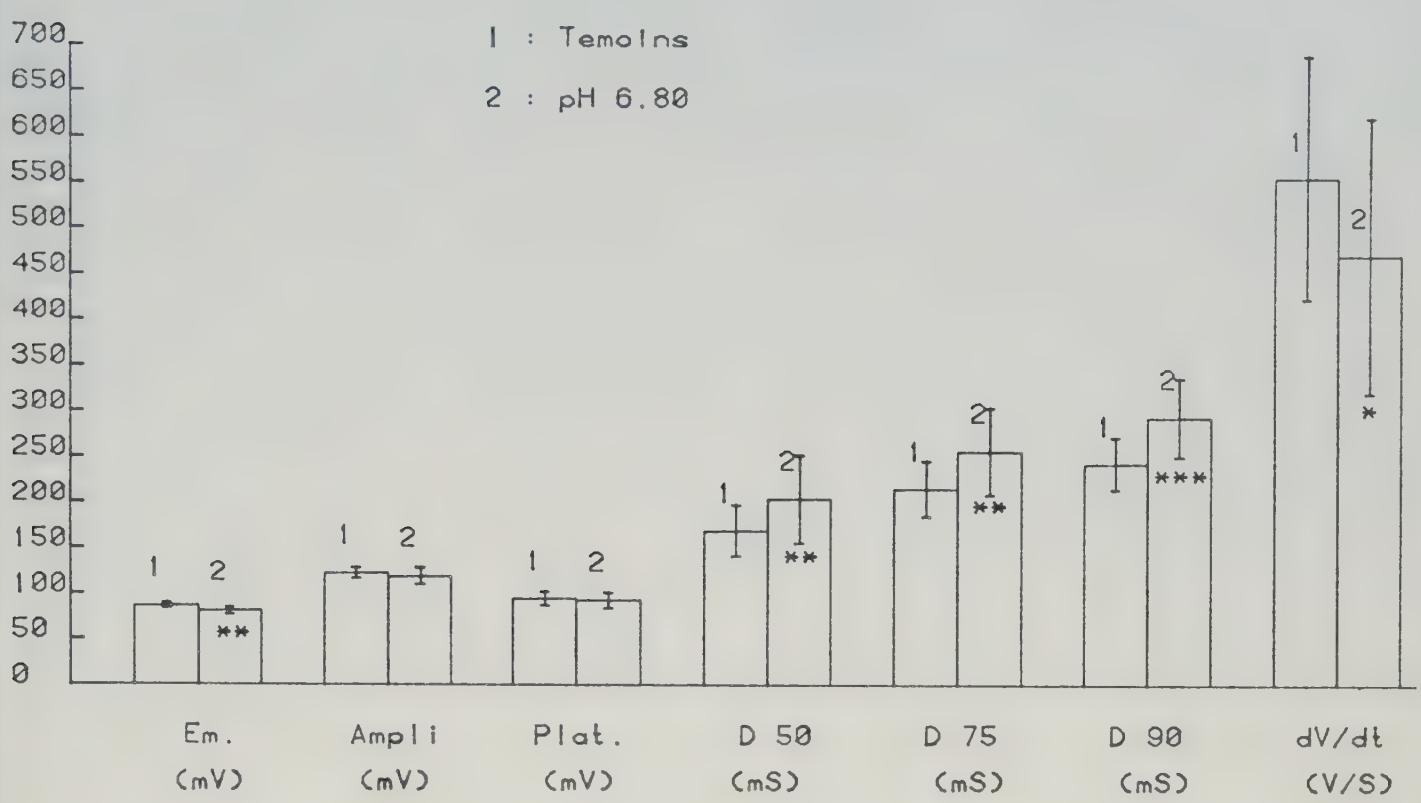


(a): dans les 2 experiences les variations sont significatives

FIGURE 12

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.29±0.04 A 6.80±0.05 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=9, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



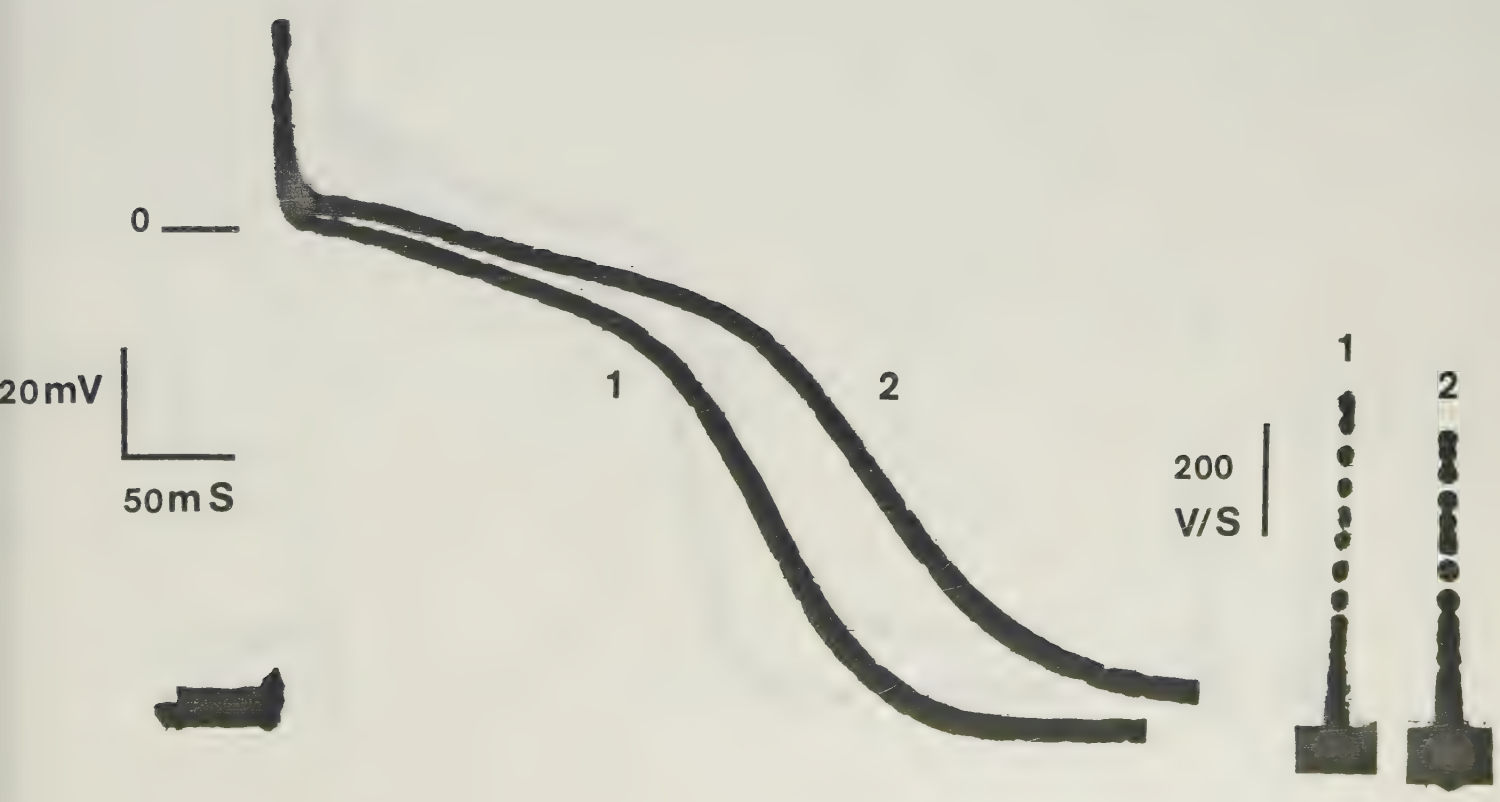
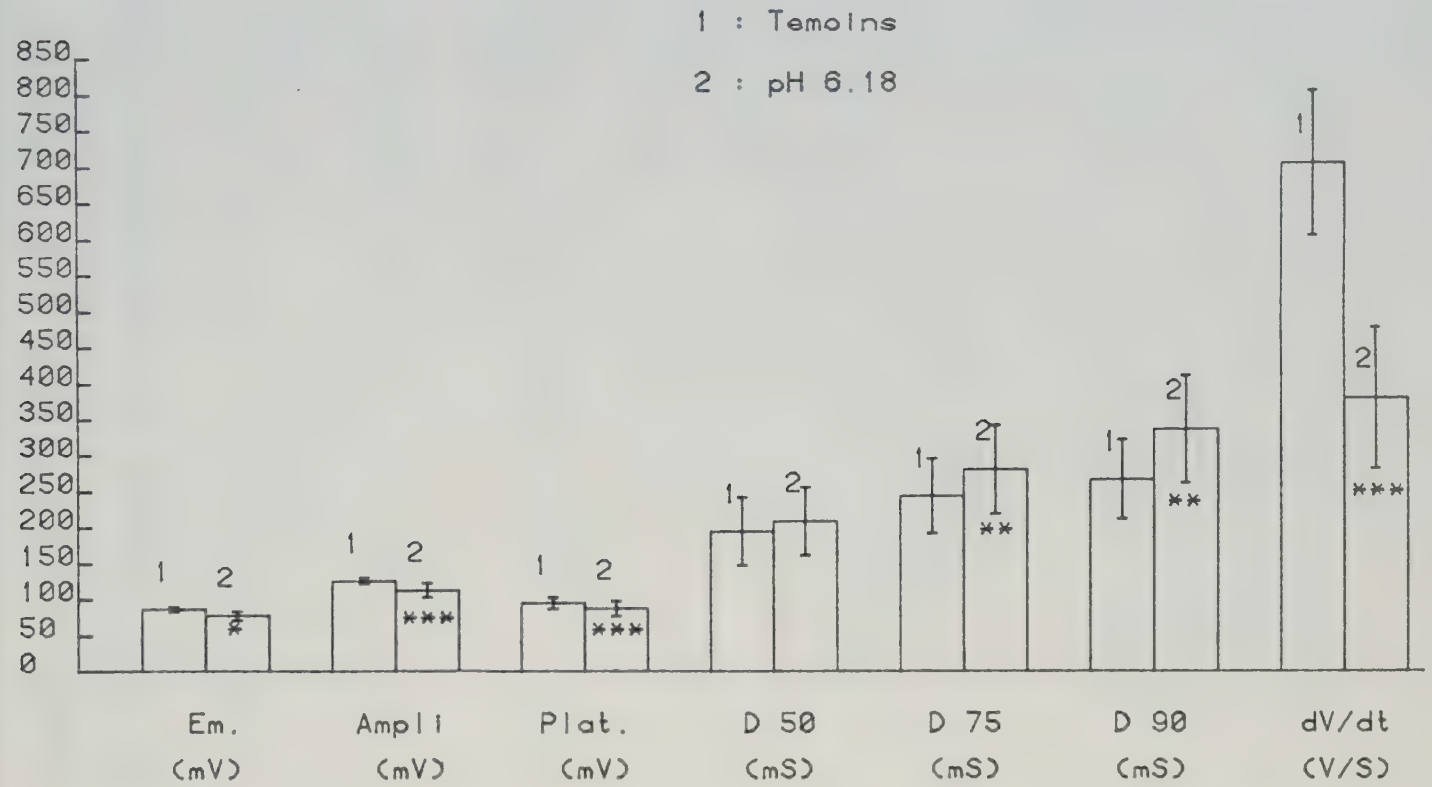


FIGURE 13

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.36±0.07 A 6.18±0.08 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=10, test t de Student ** p<0.01 *** p<0.001



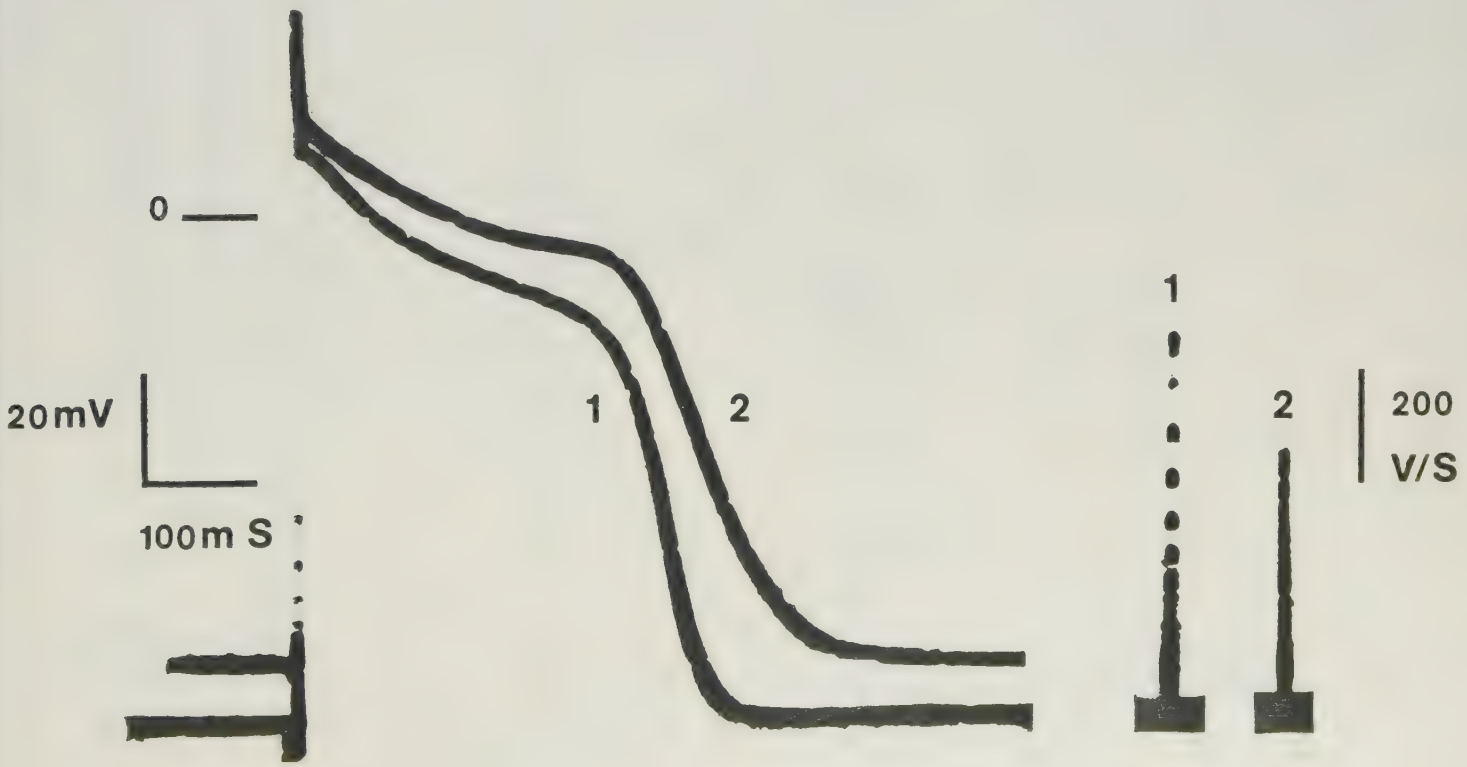


FIGURE 14

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM (pH normal 7.33±0.05)

Variation en % et ecart-type, test t de Student

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001

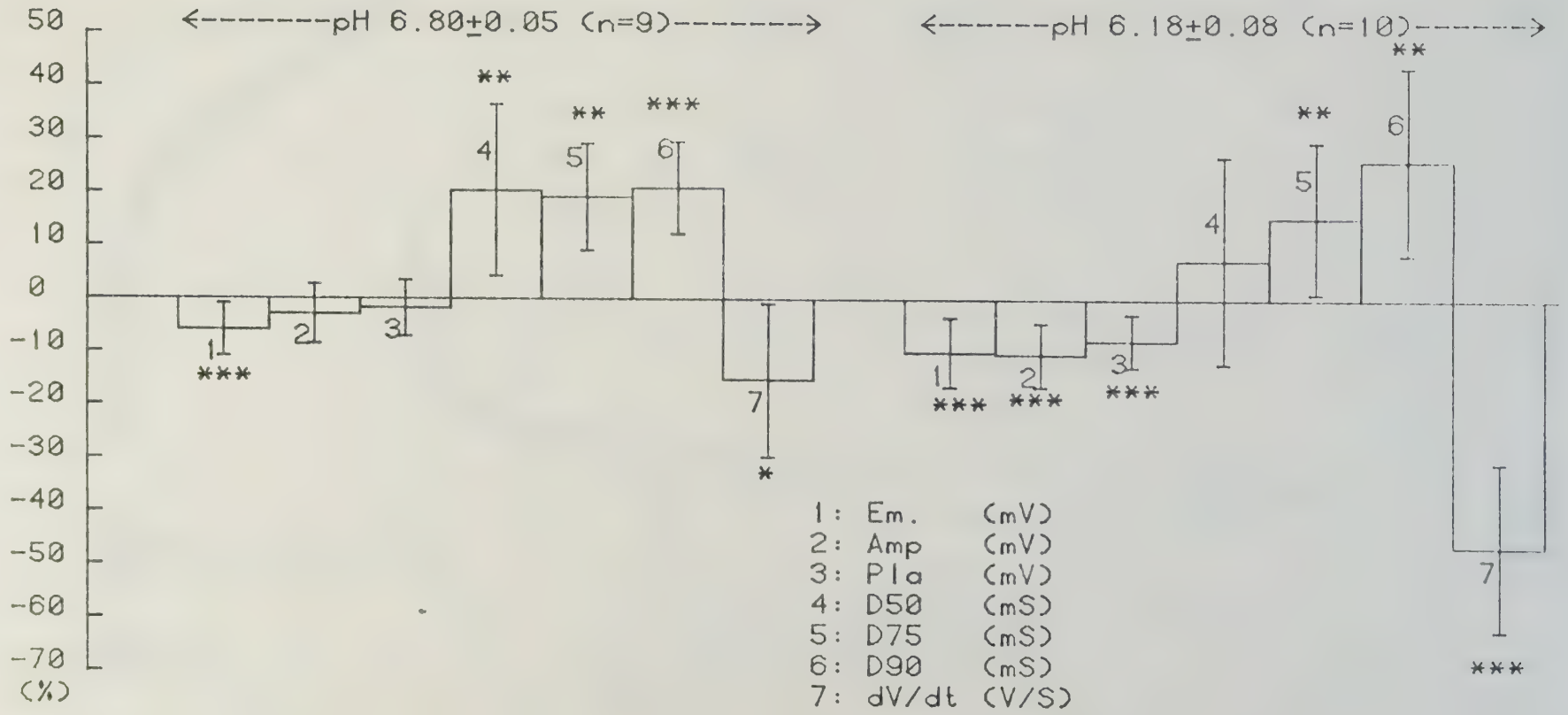


FIGURE 15

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.22±0.05 A 6.81±0.03 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variations et ecart-type, n=7, test t de Student *:p<0.05 **:p<0.01

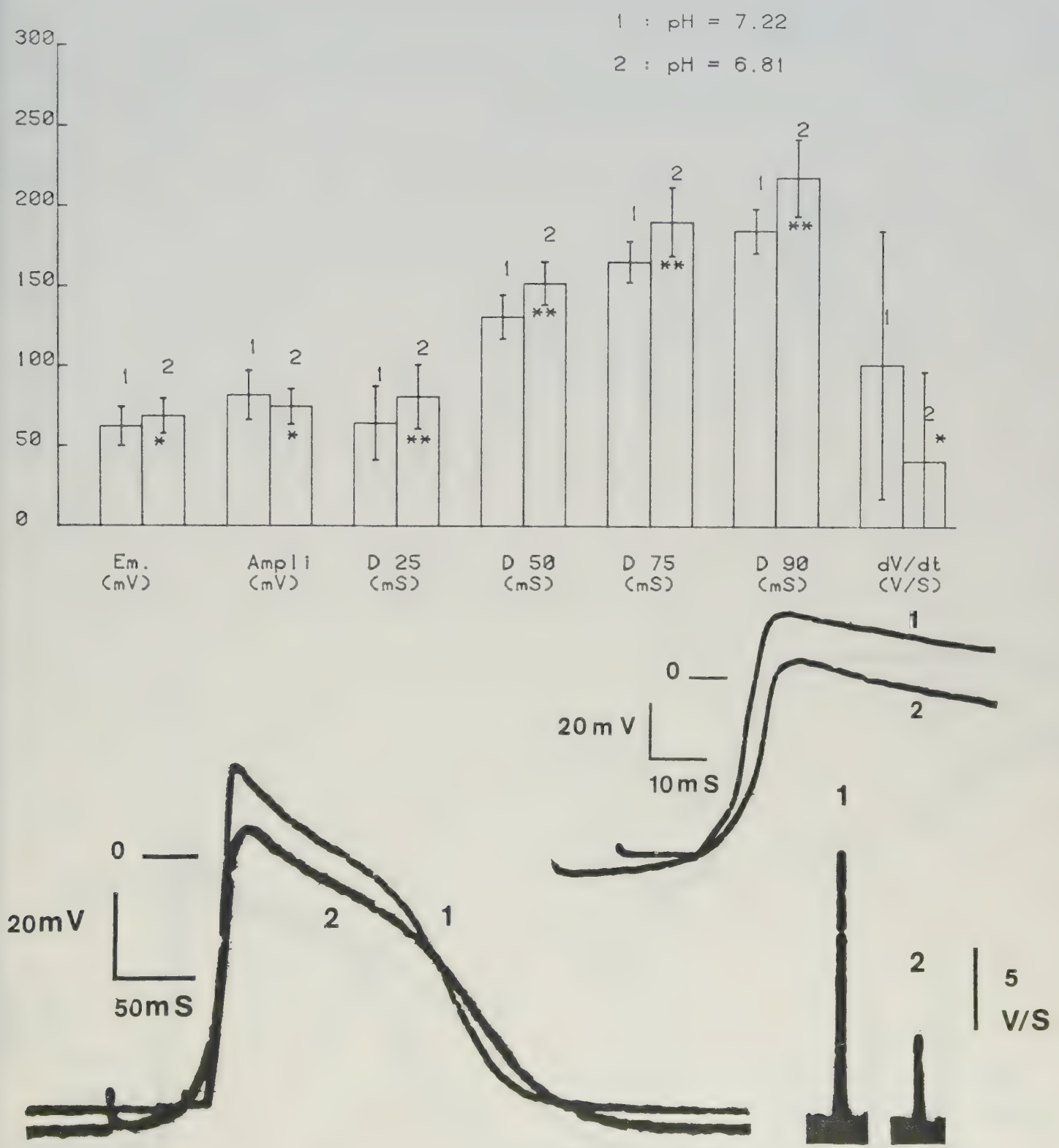


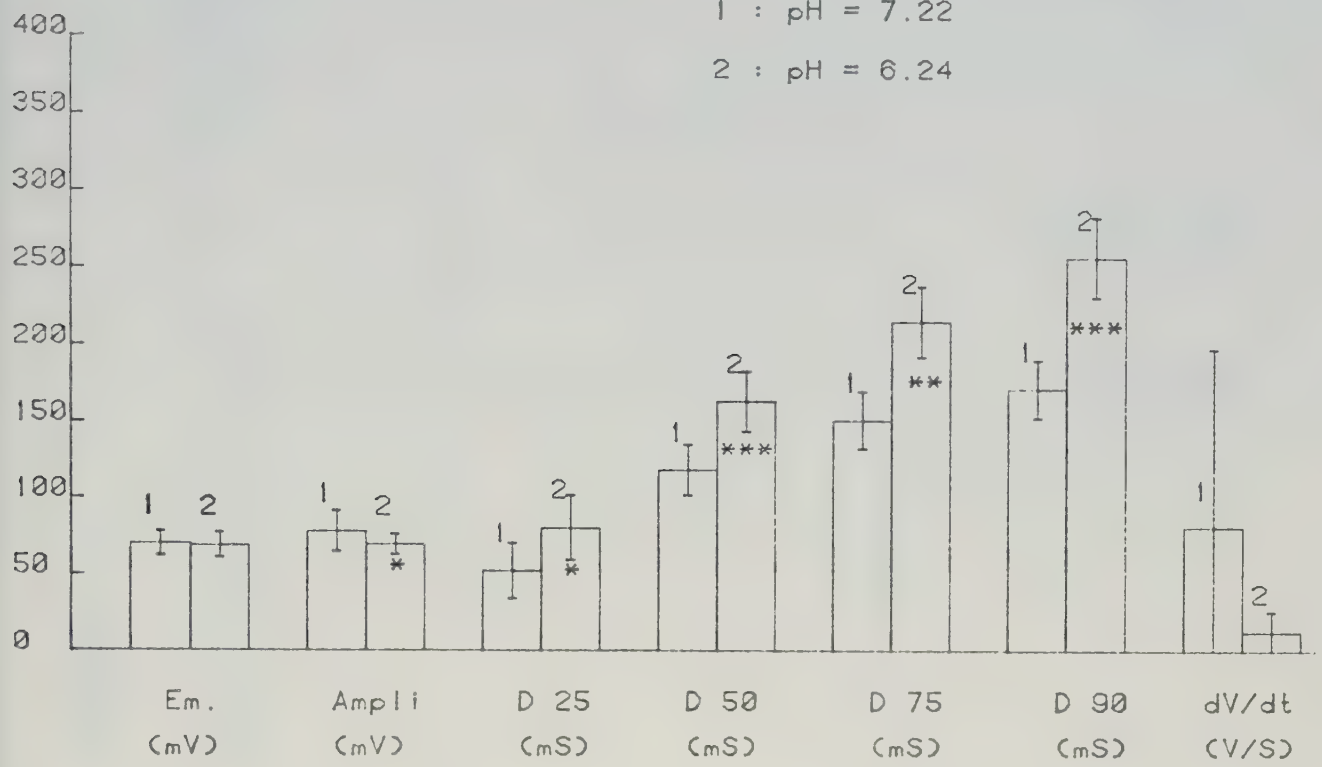
FIGURE 16

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.22±0.03 A 6.24±.03 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

1 : pH = 7.22

2 : pH = 6.24



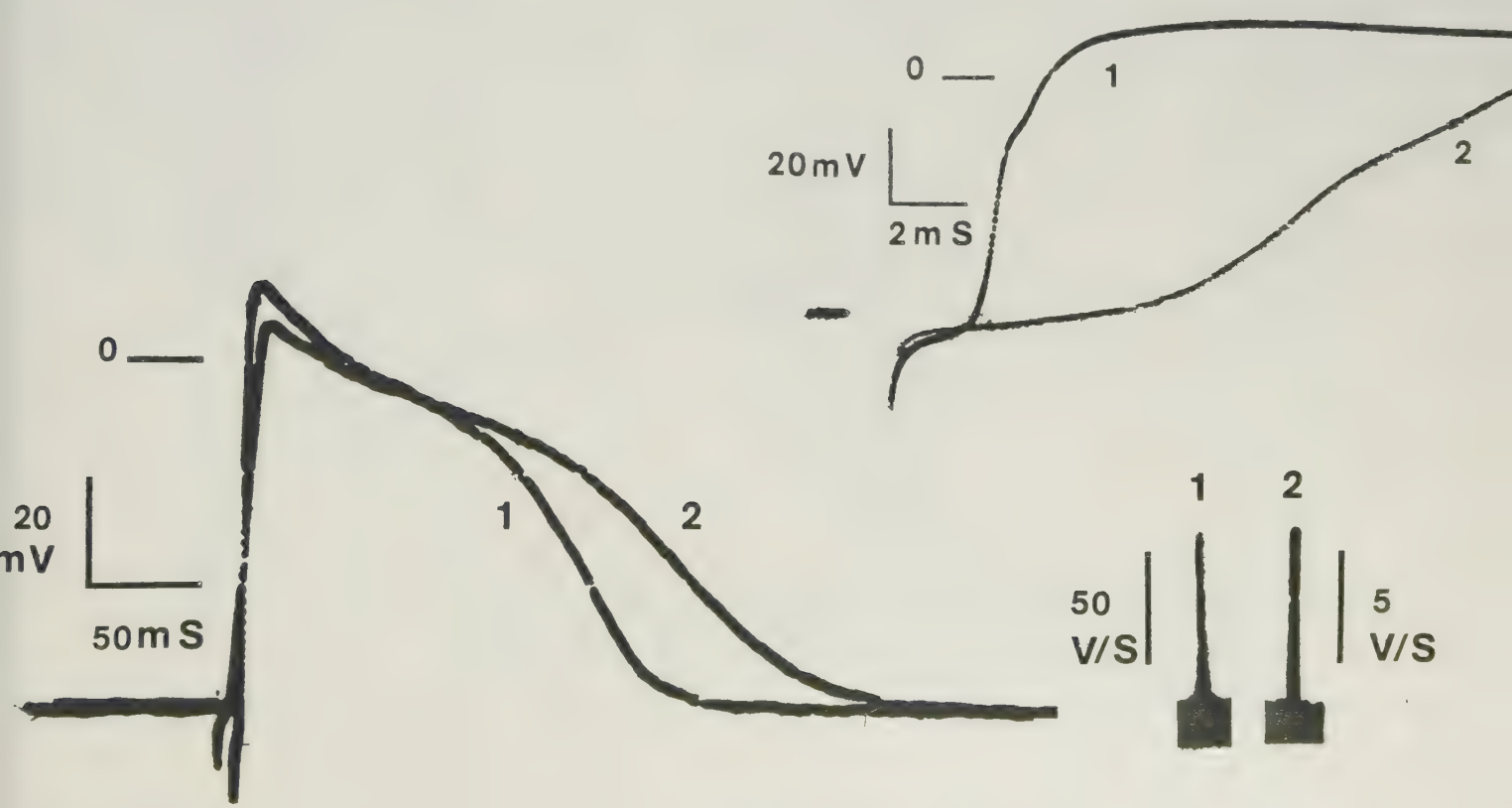


FIGURE 17

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH SUR LES FIBRES DE PURKINJE EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

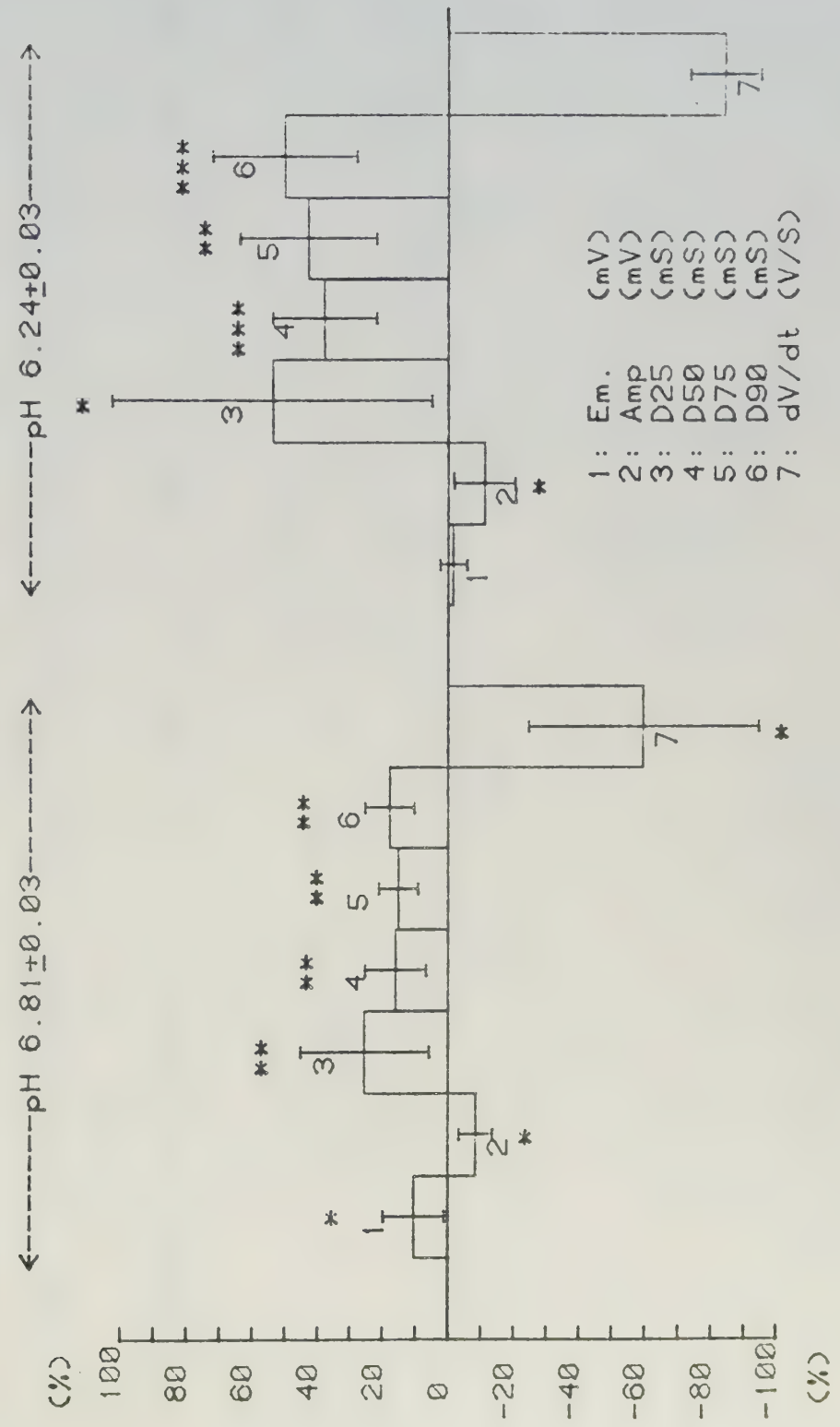
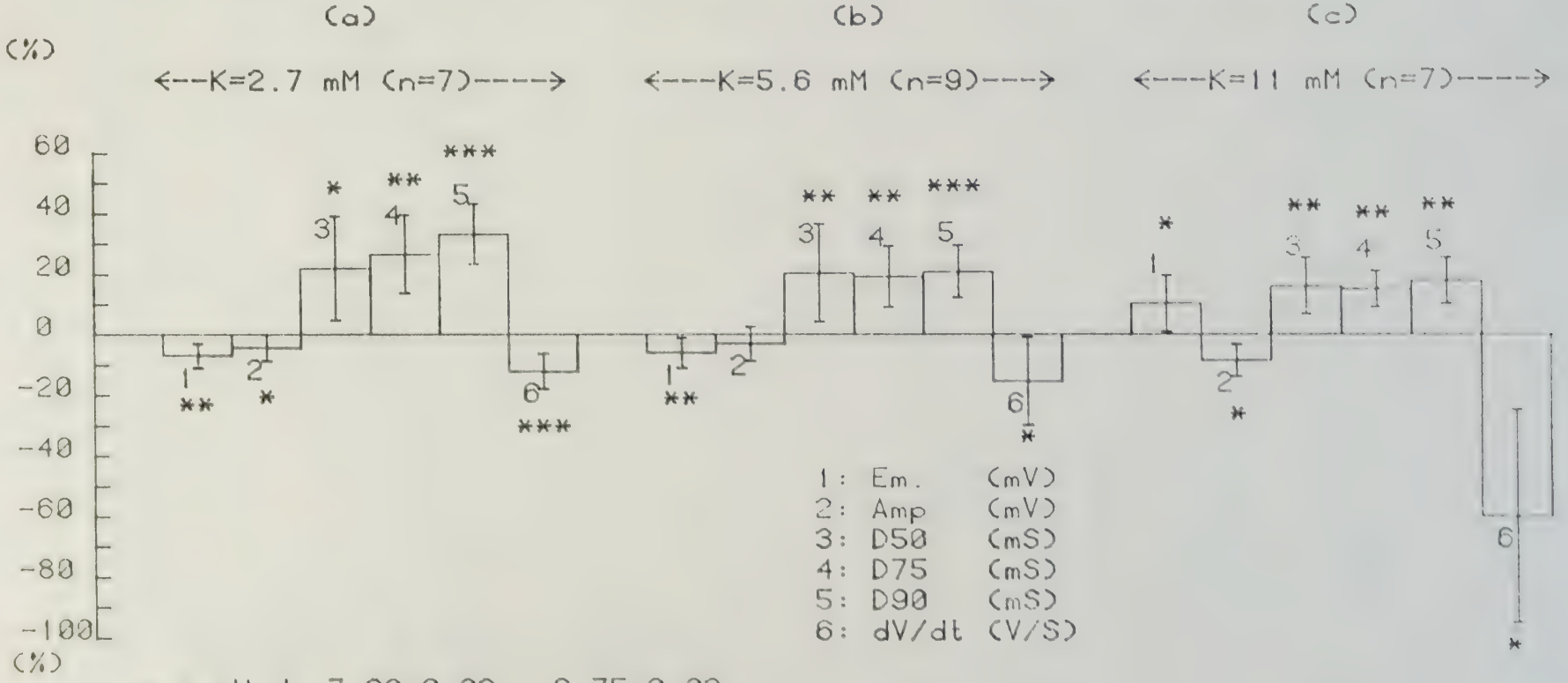


FIGURE 18

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.30 A 6.80 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN : INFLUENCE DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type par rapport aux temoins

test t de Student * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



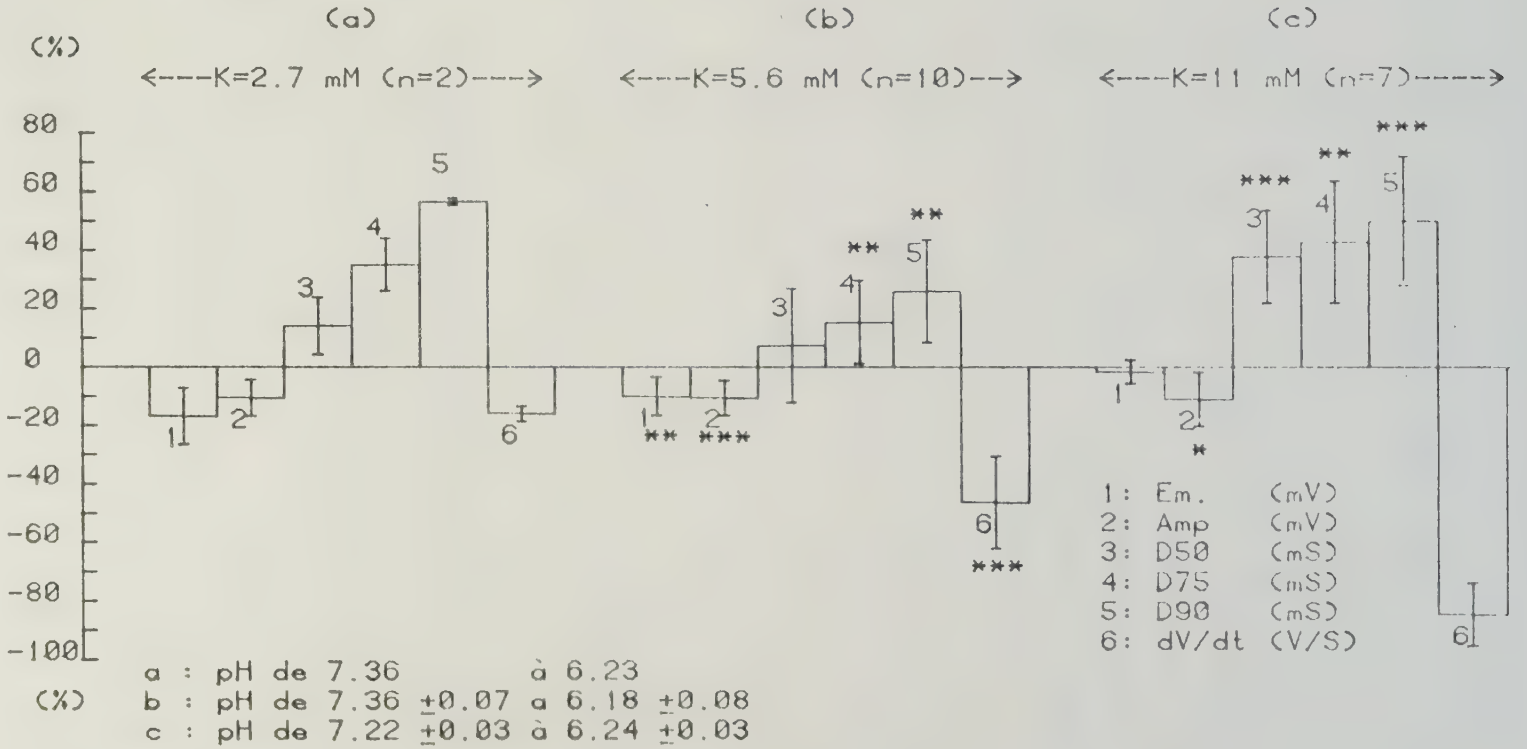
a : pH de 7.30±0.03 a 6.75±0.03
b : pH de 7.29±0.04 a 6.80±0.05
c : pH de 7.30±0.05 à 6.80±0.03

FIGURE 19

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.30 A 6.20 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN : INFLUENCE DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type par rapport aux temoins

test t de Student * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



C. *EFFETS DE CONCENTRATIONS CROISSANTES D'ACIDE LACTIQUE DANS LE MILIEU A PH CONSTANT*

1) En milieu potassique 2,7 mM (*)

a) Acide lactique 210 mg/l
(fig. 20, 21, 24 et 33 - tabl. 11)

A cette concentration correspondant au taux normal mesuré dans le sinus veineux coronaire, on suppose qu'il est équivalent au taux extracellulaire, on n'observe pas de modifications significatives des potentiels d'action après 30 minutes de perfusion. Seule la vitesse de dépolarisation diminue sensiblement 65 V/s (- 15 %), mais l'amplitude est très variable d'une préparation à l'autre.

Dans le cas des fibres présentant une activité spontanée, la pente de dépolarisation diastolique et la fréquence diminuent (fig. 21).

b) Acide lactique 550 mg/l
(fig 22, 24 et 34 - tabl. 12)

Cette concentration correspond à un taux mesuré dans le sang de la veine coronaire, après 60 minutes de ligature de l'artère interventriculaire.

Dans la majorité des cas (7/10), le potentiel de repos, l'amplitude totale du potentiel d'action et le plateau diminuent, mais de façon non significative statistiquement. La variation la plus importante est la diminution de 3 mV (- 3 %) du potentiel de repos.

Par contre, la vitesse de dépolarisation diminue significativement, de 100 V/s (- 21 %) et les durées augmentent à tous les niveaux de repolarisation. Les accroissements sont très variables d'une préparation à l'autre mais sont observés dans 9 cas sur 10 et représentent un allongement moyen d'une dizaine de millisecondes.

.../...

(*) La durée à 25 % de repolarisation n'est pas mesurable dans toutes les expériences.

c) Acide lactique 1 000 mg/l
(fig. 23, 24 et 35 - tabl. 13)

Le potentiel de repos, l'amplitude et le plateau augmentent dans la majorité des expériences (5/6), mais les variations ne sont pas significatives. Dans cinq expériences, les durées augmentent plus que dans les essais précédents et dans ce cas également, l'augmentation est plus importante relativement à 50 % de repolarisation (+ 17 %) qu'à 75 % (+ 15 %) et 90 % (+ 12 %).

La vitesse de dépolarisation augmente dans 3 cas sur 6. Le sens de la variation n'est pas en relation avec la valeur initiale, de même que les augmentations ne semblent pas en rapport avec l'importance de l'hyperpolarisation membranaire.

Quelle que soit la concentration de lactate en milieu à 2,7 mM de potassium, le potentiel d'action est allongé. Il apparait une relation entre l'intensité de la variation et la concentration d'acide lactique.

2) Milieu potassique 5,6 mM (*)

a) Acide lactique 210 mg/l
(fig. 25, 28 et 33 - tabl. 14)

Comme en milieu à concentration potassique plus faible les variations du potentiel de repos et de l'amplitude du potentiel d'action sont faibles et disparates, on observe à peu près autant d'augmentations que de diminutions.

.../...

(*) Pour les 3 groupes d'expériences à 5,6 mM de potassium, la durée à 25 % n'est pas mesurable.

En moyenne, les augmentations des durées, bien que non significatives sont supérieures à celles enregistrées en milieu potassique à 2,7 mM. La non significativité est due aux quatre expériences où les durées diminuent.

La vitesse de dépolarisation diminue moins qu'en milieu à 2,7 mM de potassium, 50 V/s (- 11 %).

b) Acide lactique 550 mg/l
(fig. 26, 28 et 34 - tabl. 15)

Après 30 minutes de perfusion, le potentiel de repos, l'amplitude du potentiel d'action et le plateau augmentent. La variation, bien que faible, 3 à 4 mV (3 à 4 %), est significative.

Les durées augmentent significativement à tous les niveaux de repolarisation. Les variations relatives sont un peu supérieures à celles enregistrées en milieu à 2,7 mM de potassium (dans un seul cas, les durées diminuent significativement). Les allongements sont de : 14 ms (+ 8 %), 11 ms (+ 5 %) et 10 ms (+ 4 %), respectivement à 50, 75 et 90 % de repolarisation.

La vitesse de dépolarisation augmente en moyenne de 26 V/s (+ 6 %). Contrairement aux expériences précédentes, on enregistre dans 9 cas sur 13 une augmentation, 57 V/s (+ 16 %), variation significative. La moyenne des diminutions est de 44 V/s (- 7 %).

c) Acide lactique 1 000 mg/l
(fig. 27, 28 et 35 - tabl. 16)

L'hyperpolarisation est accrue, 6,5 mV (+ 7,7 %), alors que les augmentations d'amplitude et du plateau sont négligeables

.../...

Les augmentations des durées moins fréquentes qu'en présence de 550 mg/l de lactate (8 cas sur 11) sont les plus grandes à 50 % de repolarisation, 14 ms (+ 8 %). On enregistre autant de diminutions que d'augmentations de la vitesse de dépolarisation, la variation moyenne est insignifiante. Ici encore, ces variations ne sont pas liées avec le sens de variation du potentiel de repos ni avec la valeur initiale de la vitesse de dépolarisation.

En milieu à 5,6 mM de potassium, les variations mesurées ne semblent pas dépendantes de la concentration d'acide lactique

3) Milieu potassique 11 mM

a) Acide lactique 210 mg/l
(fig. 29, 32 et 33 - tabl. 17)

Après 30 minutes, les diminutions relatives du potentiel de repos et de l'amplitude sont supérieures à celles enregistrées aux plus faibles concentrations de potassium. Les modifications des durées varient d'une expérience à l'autre, faisant apparaître plutôt une diminution à 25 % de repolarisation et une augmentation à 90 % de repolarisation, mais ces variations restent de faible amplitude et statistiquement non significatives. La diminution de la vitesse de la phase ascendante est relativement plus importante que celle enregistrée aux plus faibles concentrations de potassium, - 25 % (- 18 V/s).

b) Acide lactique 550 mg/l
(fig. 30, 32 et 34 - tabl. 18)

Pour les treize expériences réalisées, les variations des différents paramètres se répartissent à peu près également entre les diminutions et les augmentations.

.../...

Les variations moyennes sont donc négligeables. Pour le potentiel de repos, les augmentations peuvent atteindre 20 % et les diminutions 15 %. Les modifications de la vitesse de dépolarisation sont encore plus dispersées allant de + 80 % à - 60 %. Les variations des durées sont toujours de faible amplitude.

c) Acide lactique 1 000 mg/l
(fig. 31 , 32 et 35 - tabl. 19)

On retrouve l'hyperpolarisation modérée, 3 mV mais relativement (4,5 %) équivalente à celle observée aux plus faibles concentrations de potassium. L'augmentation de l'amplitude est en moyenne plus importante (4,8 %) mais n'est pas significative, ceci étant toujours la conséquence d'une disparité importante des résultats.

Dans la plupart des cas (10 sur 11), les durées à 50, 75 et 90 % augmentent. En moyenne l'allongement est respectivement de 7 ms (+ 6 %), 8 ms (+ 5,5 %) et 8,2 ms (+ 5 %). On mesure une faible et non significative augmentation de la vitesse de dépolarisation, qui ne reflète pas la très grande variabilité des résultats d'une expérience à l'autre.

Dans ces conditions également, et compte tenu de l'hétérogénéité des résultats, il n'apparaît pas de variations dépendantes de la concentration d'acide lactique dans le milieu.

4) Action de l'acide lactique sur la période réfractaire effective des cellules des fibres de Purkinje

La variabilité des effets de l'acide lactique sur les potentiels d'action des cellules des fibres de Purkinje nous a déterminé à rechercher des informations sur un autre paramètre caractéristique de l'activité électrique cellulaire : la période réfractaire effective estimée par la technique du double pulse.

.../...

Dans une série de 5 expériences en milieu potassique à 5,6 mM en présence de 1 000 mg/l d'acide lactique, la période réfractaire augmente dans 4 cas sur les 5 et demeure inchangée dans la dernière expérience. L'augmentation moyenne de 19 ms (de 276 $\pm$ 27 à 295 $\pm$ 42 ms) est inférieure aux augmentations des durées à 75 et 90 % de repolarisation qui sont respectivement de 32 et 31 ms (de 256 $\pm$ 31 à 288 $\pm$ 40 ms et de 282 $\pm$ 33 à 313 $\pm$ 40 ms). Ce qui fait que dans les 5 expériences, le rapport période réfractaire sur durée 75 % diminue. La variation moyenne est de 1,08 $\pm$ 0,09 à 1,02 $\pm$ 0,05 (- 0,06). Le rapport période réfractaire sur durée 90 % diminue dans 4 essais et augmente dans un cas. La variation moyenne étant de 0,98 $\pm$ 0,08 à 0,94 $\pm$ 0,03 (- 0,04).

Il apparaît une plus grande uniformité d'action sur la période réfractaire et le rapport période réfractaire sur durée, dont la diminution constitue un facteur potentiel de développement de troubles du rythme par réentrée. De plus, la cinétique de la réactivation sodique n'est pas sensiblement modifiée (fig.36). Elle apparaît légèrement retardée dans certaines expériences.

.../...

FIGURE 20

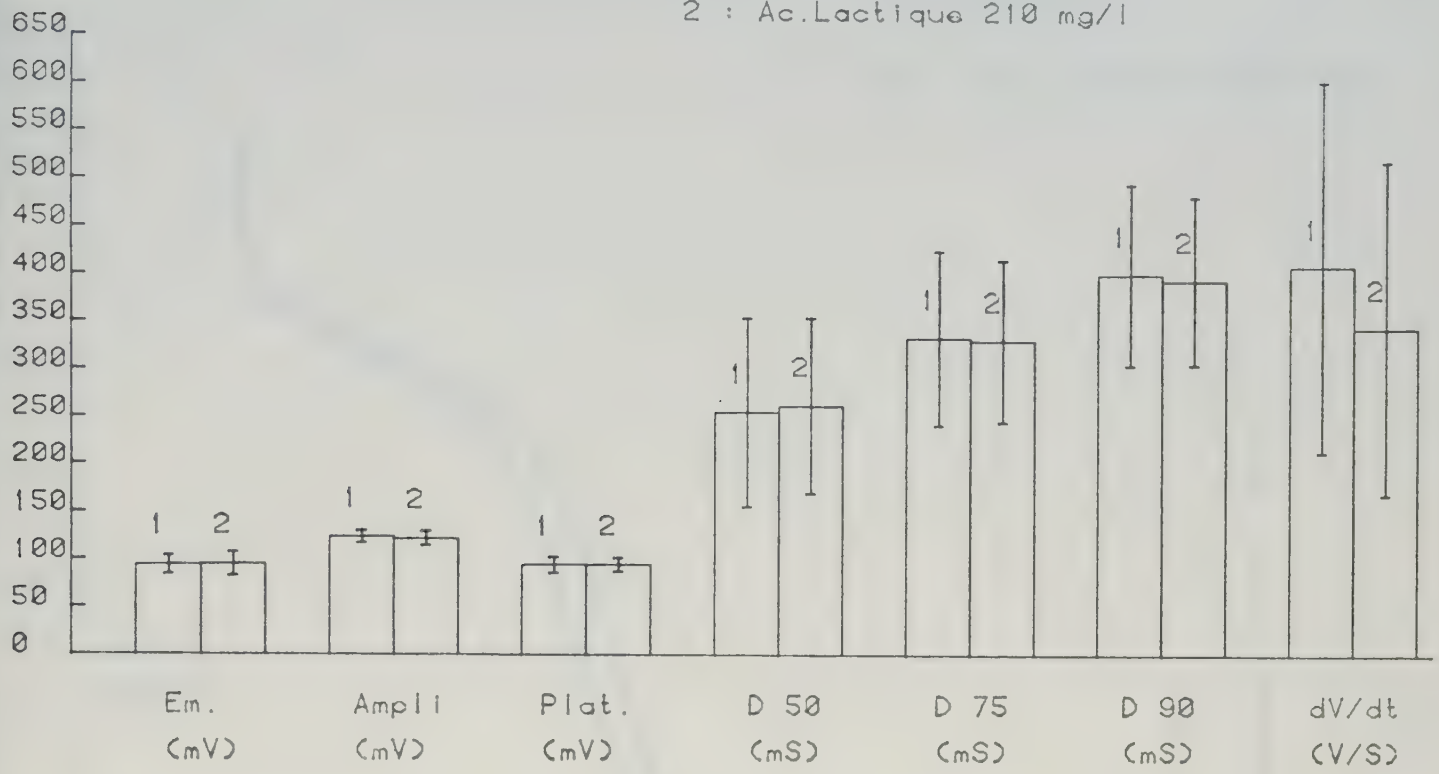
EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 210 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

Variation et ecart-type, n=5, test t de Student

(pas de variation statistiquement significative)

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 210 mg/l



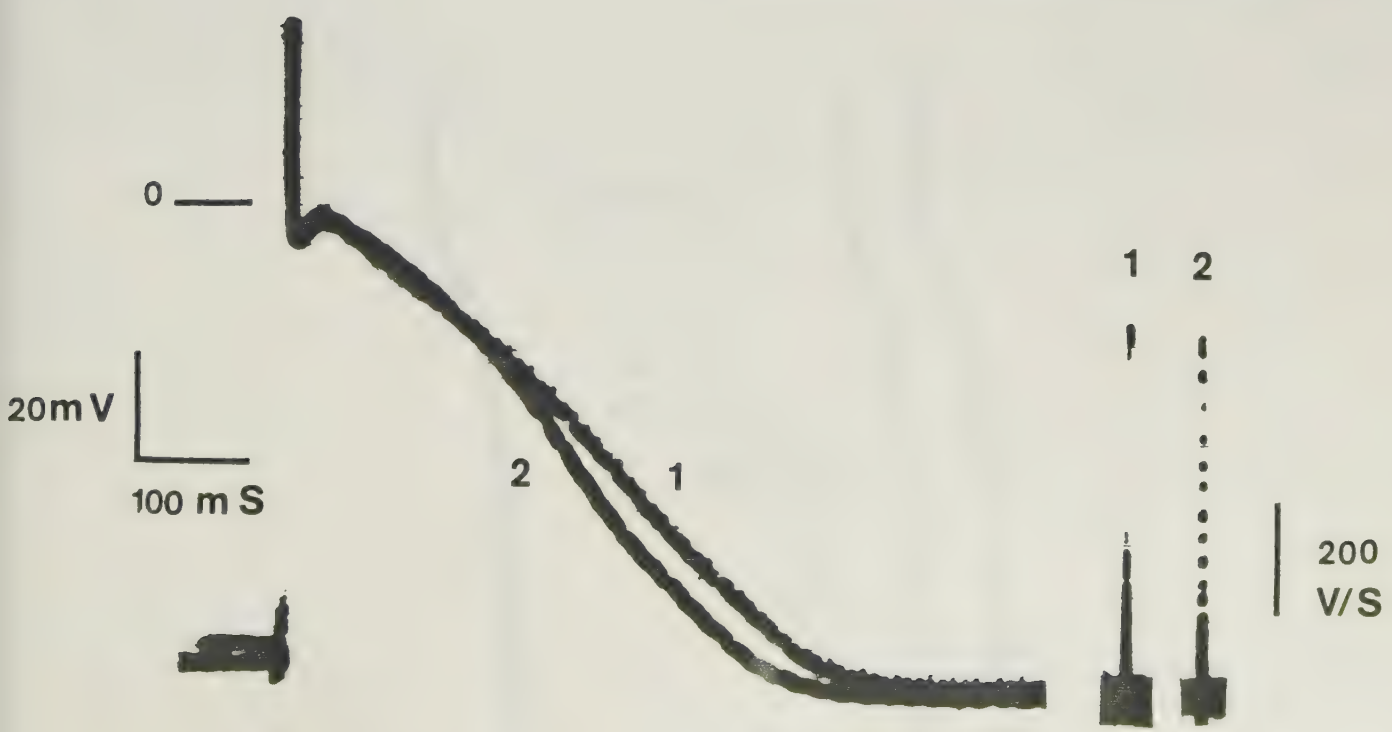


FIGURE 21

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE, 210 mg/l, EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM SUR UNE FIBRE AYANT UNE ACTIVITE SPONTANEE

1 : Temoin

2 : Ac. Lactique 210 mg/l

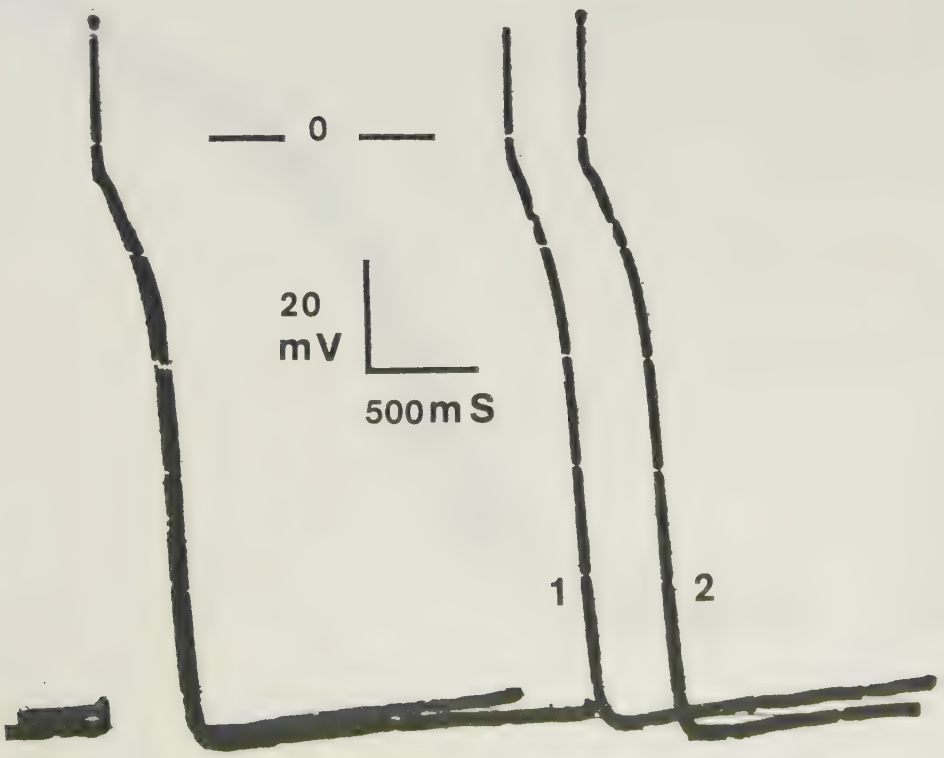


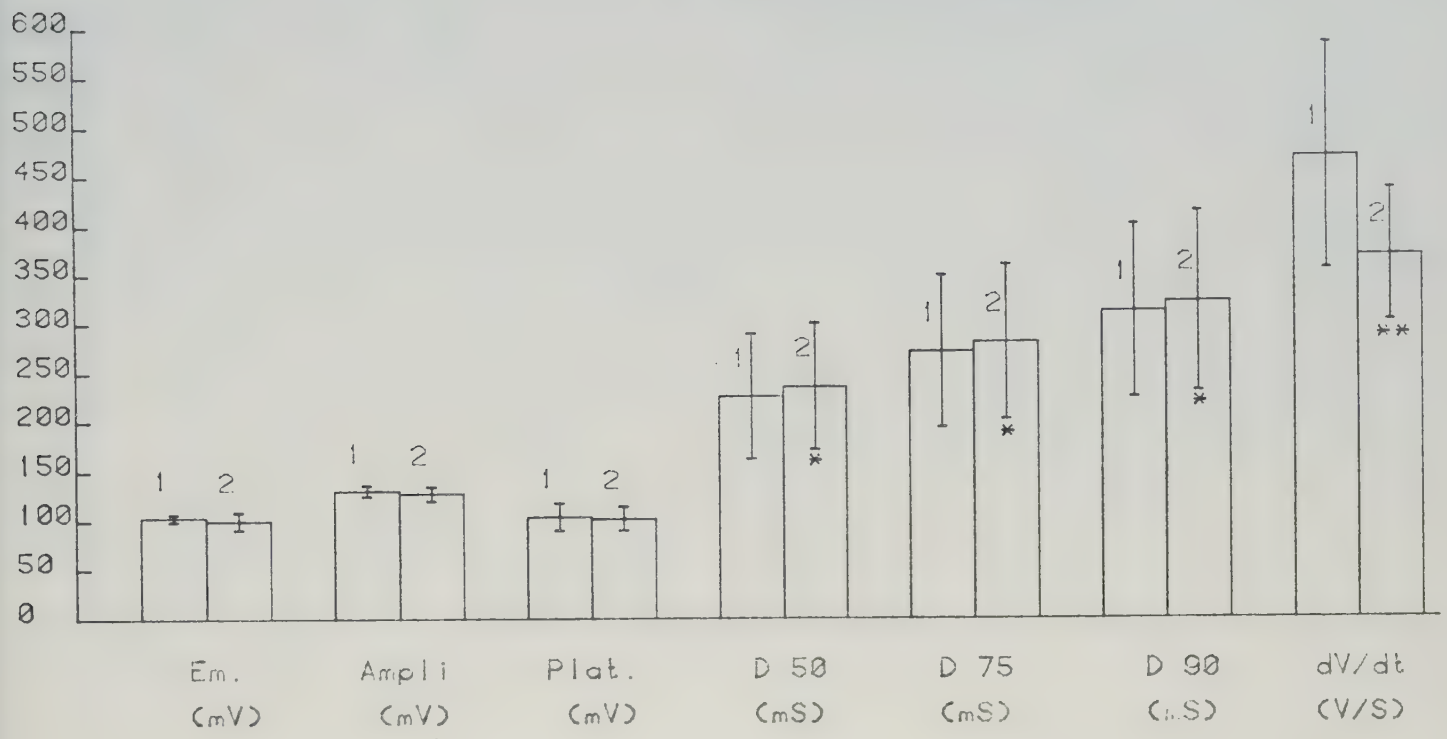
FIGURE 22

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

Variation et ecart-type, n=10, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 550 mg/l



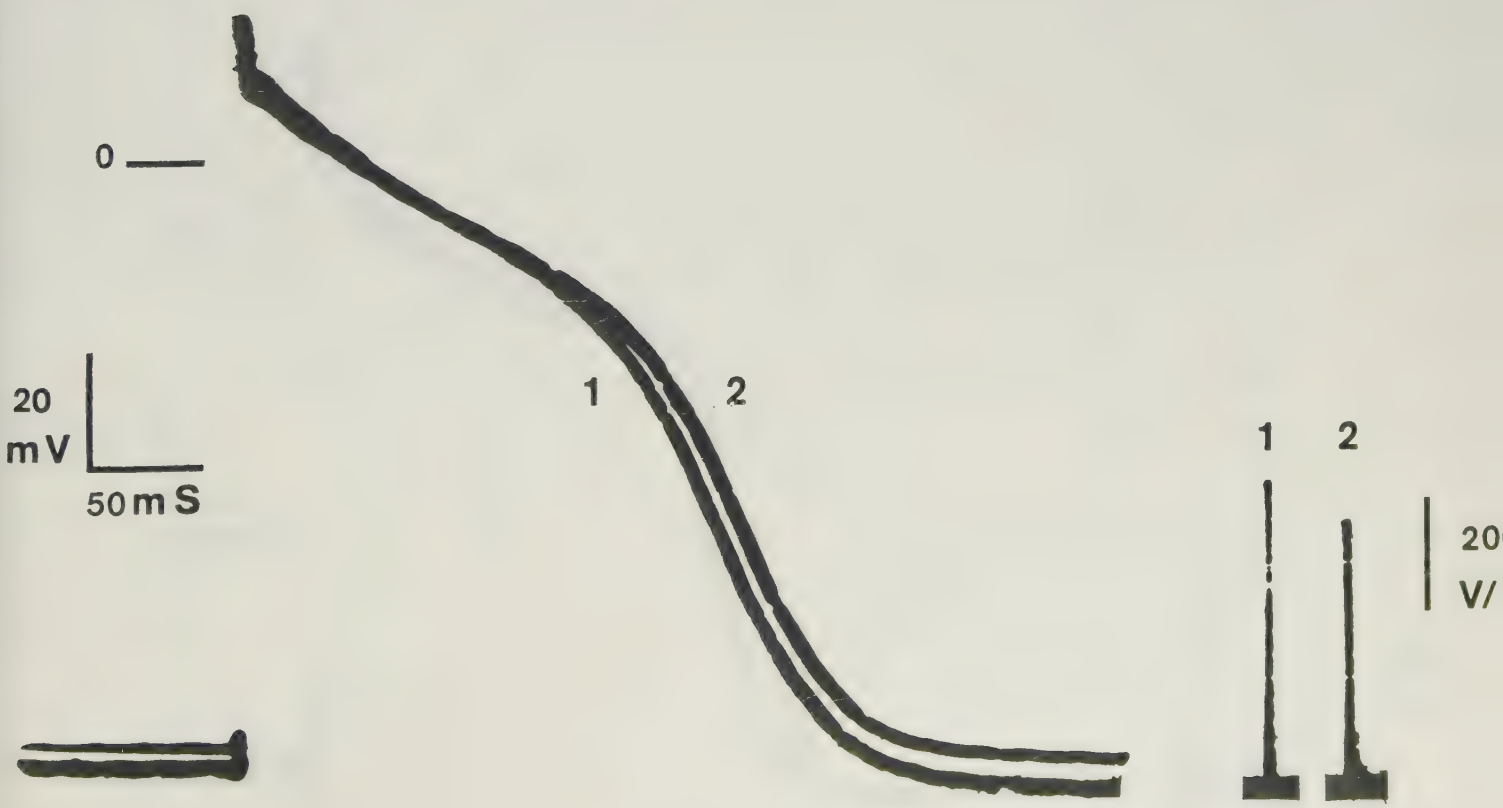


FIGURE 23

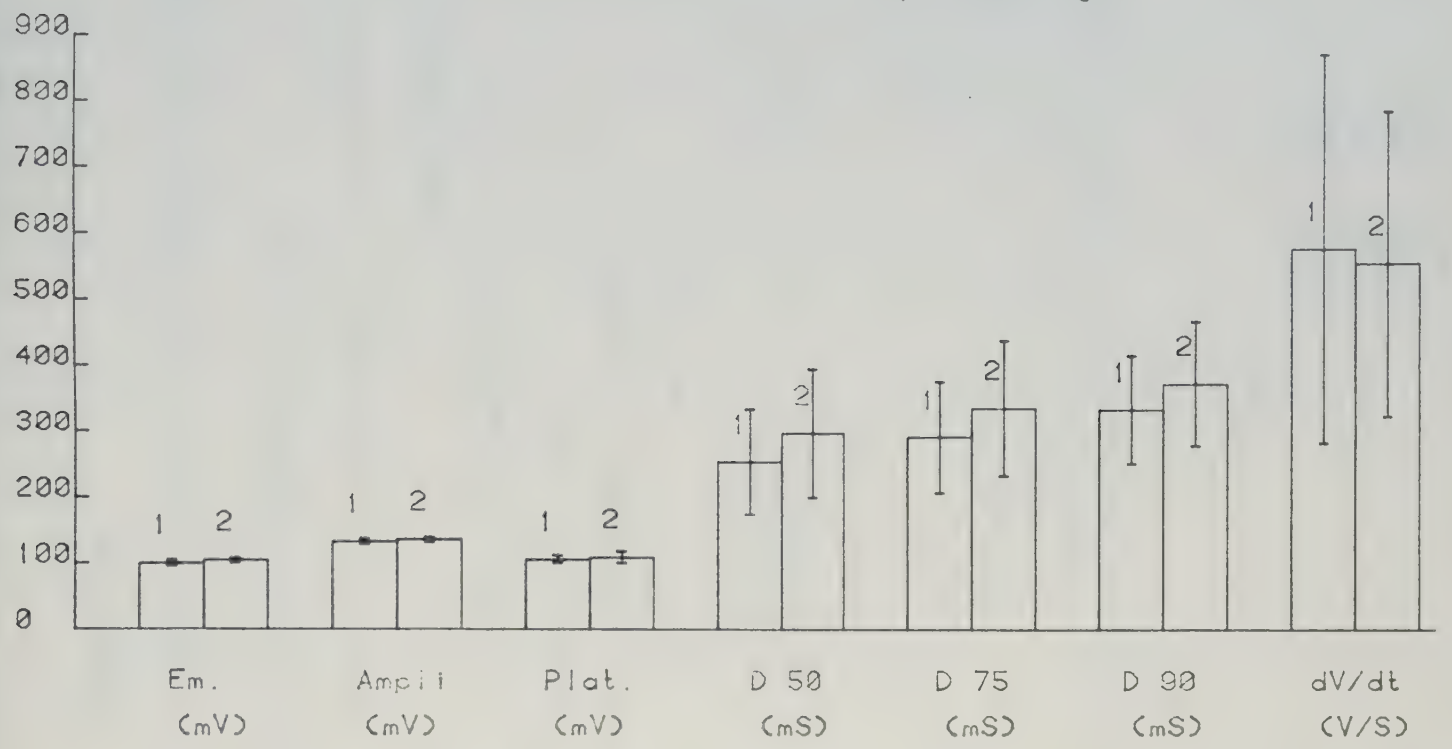
EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

Variation et ecart-type, n=6, test t de Student

(pas de variation statistiquement significative)

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 1000 mg/l



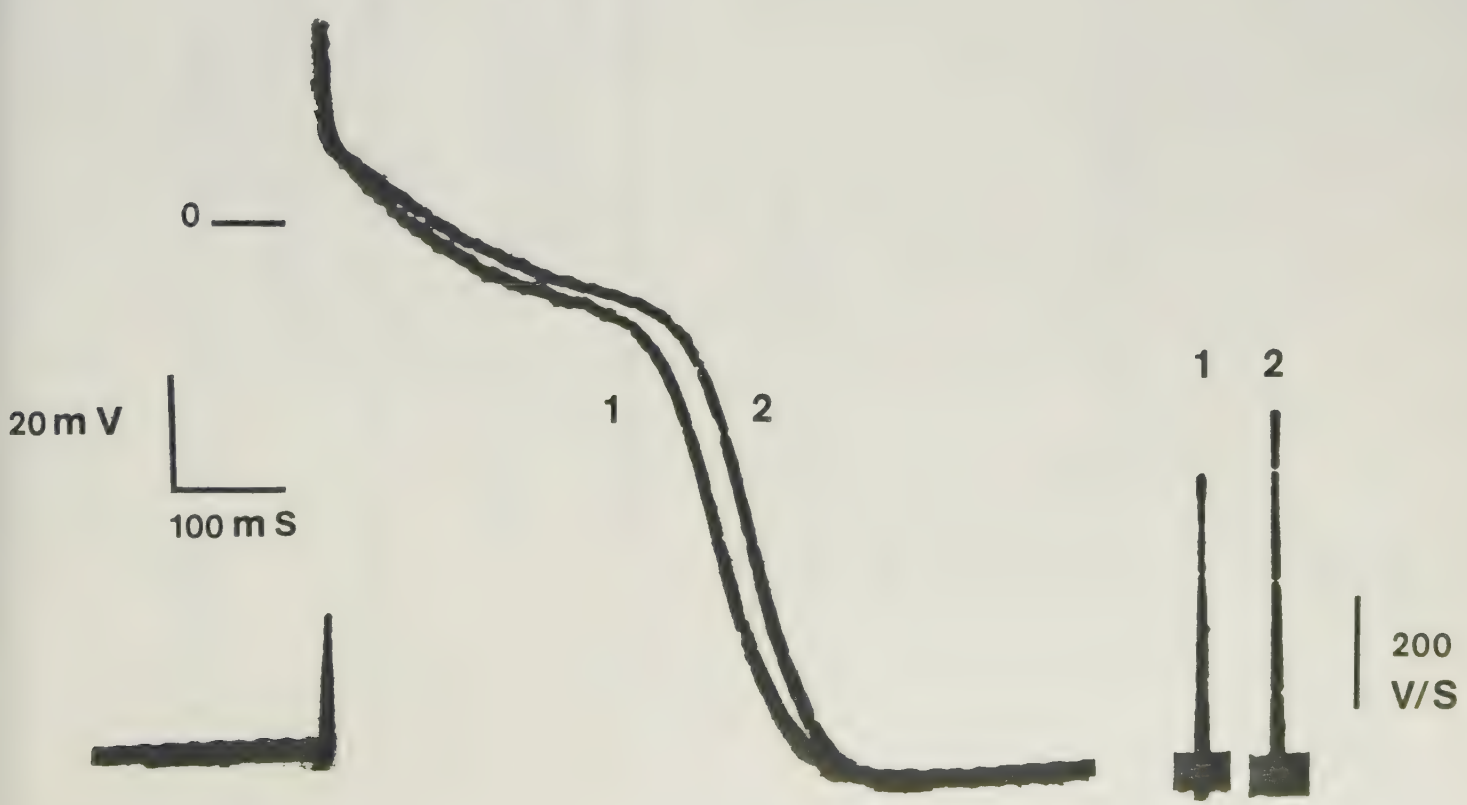


FIGURE 24

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE (en mg/l) SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05

** p<0.01

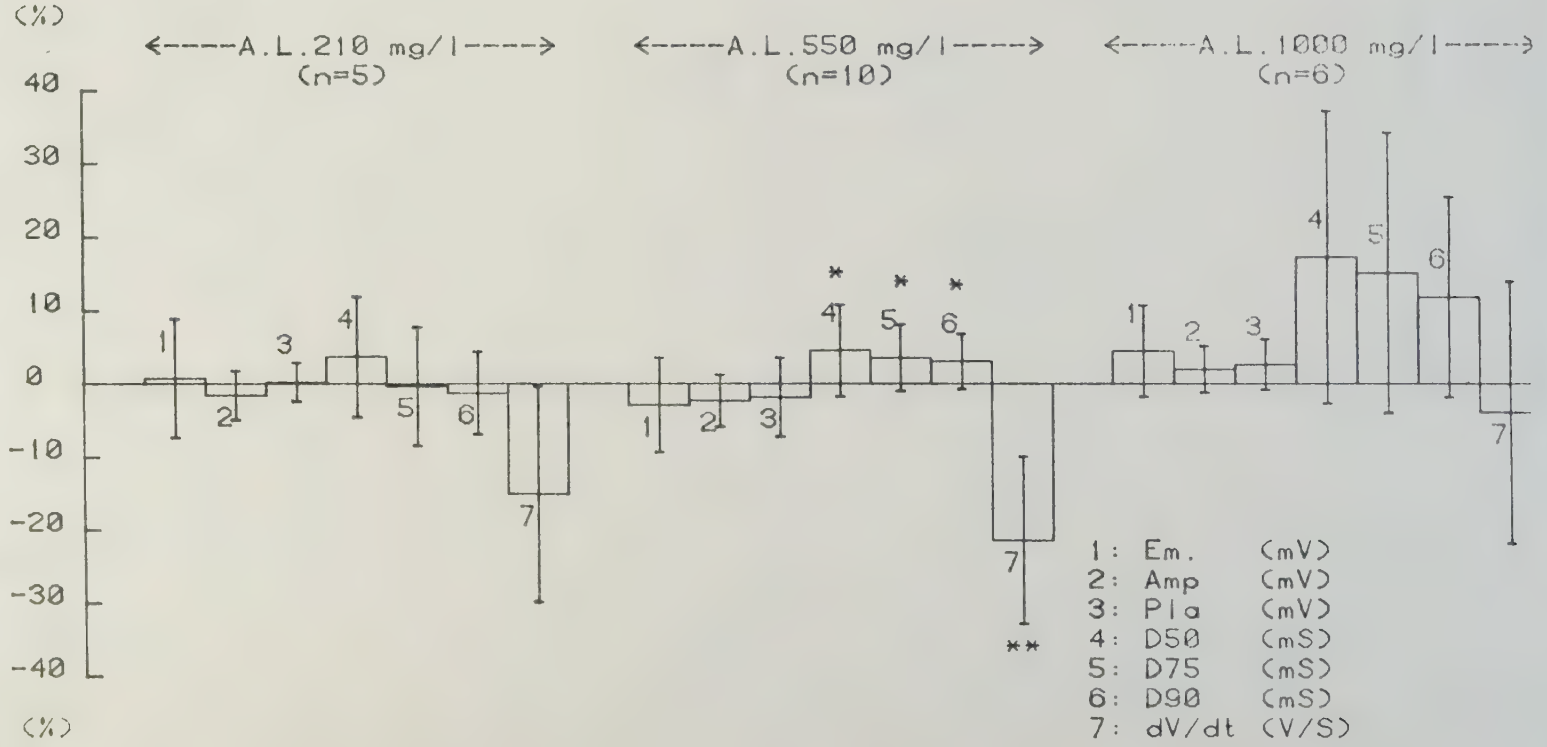


FIGURE 25

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 210 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student

(pas de variation statistiquement significative)

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 210 mg/l

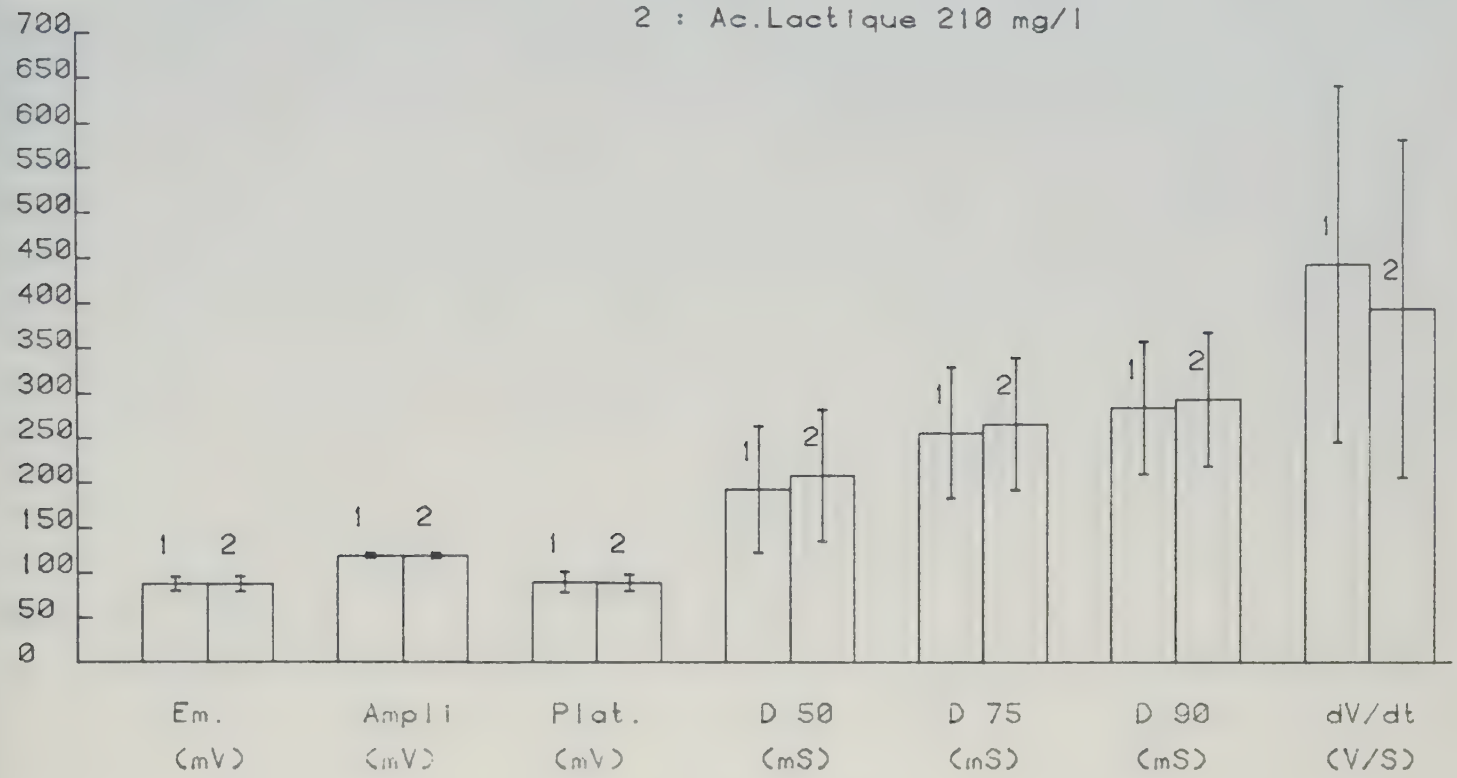


FIGURE 26

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=13, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01

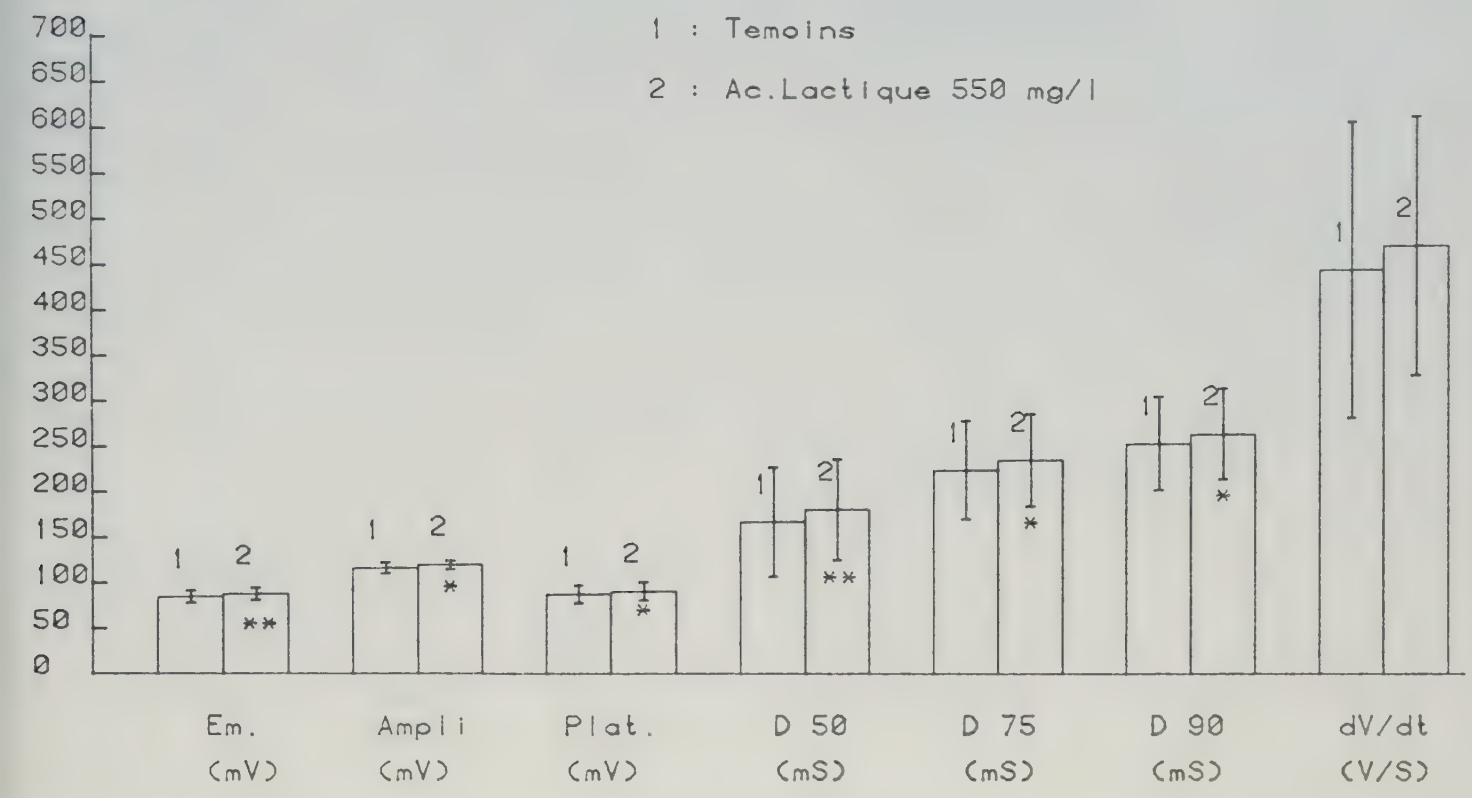


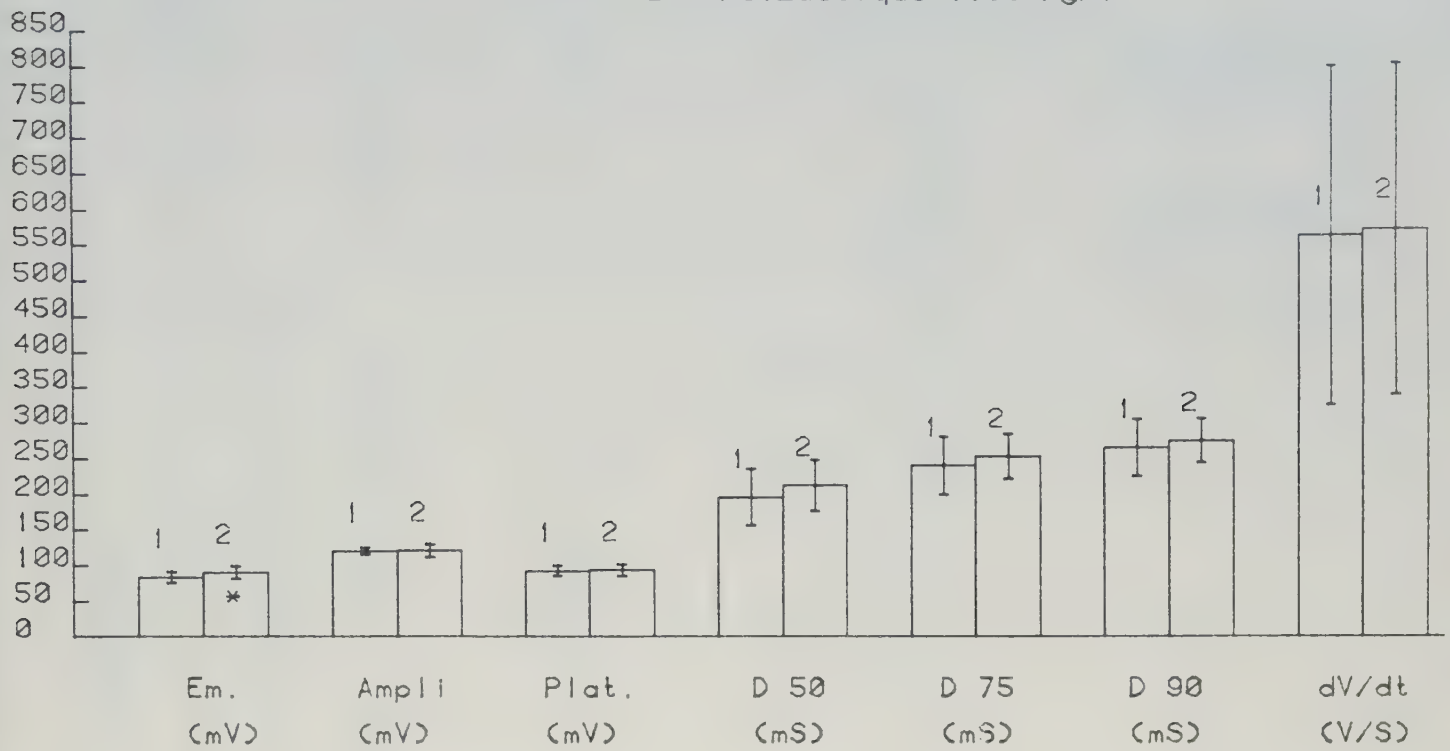
FIGURE 27

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=11, test t de Student * p<0.05

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 1000 mg/l



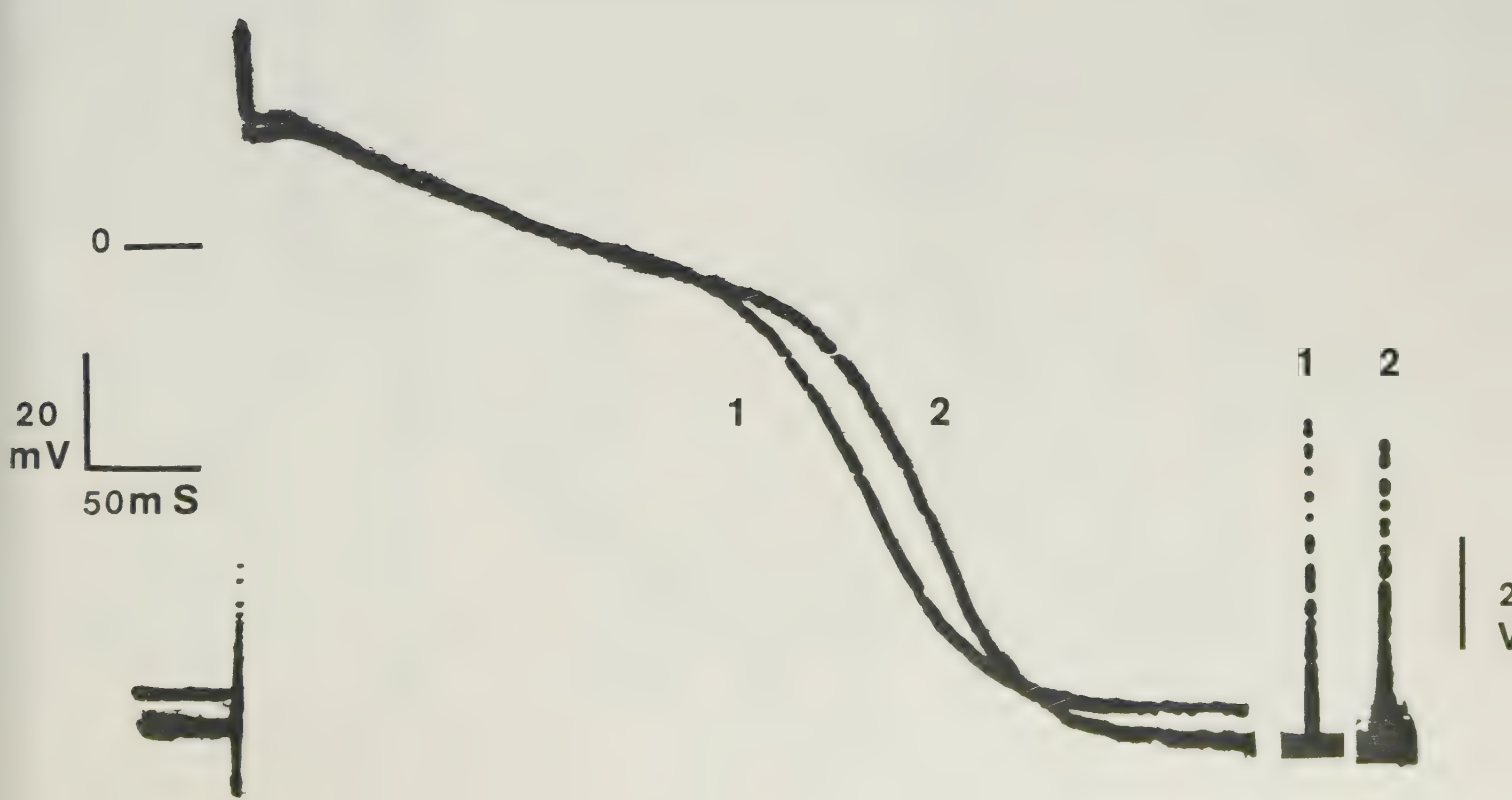


FIGURE 28

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE (en mg/l) SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05

** p<0.01

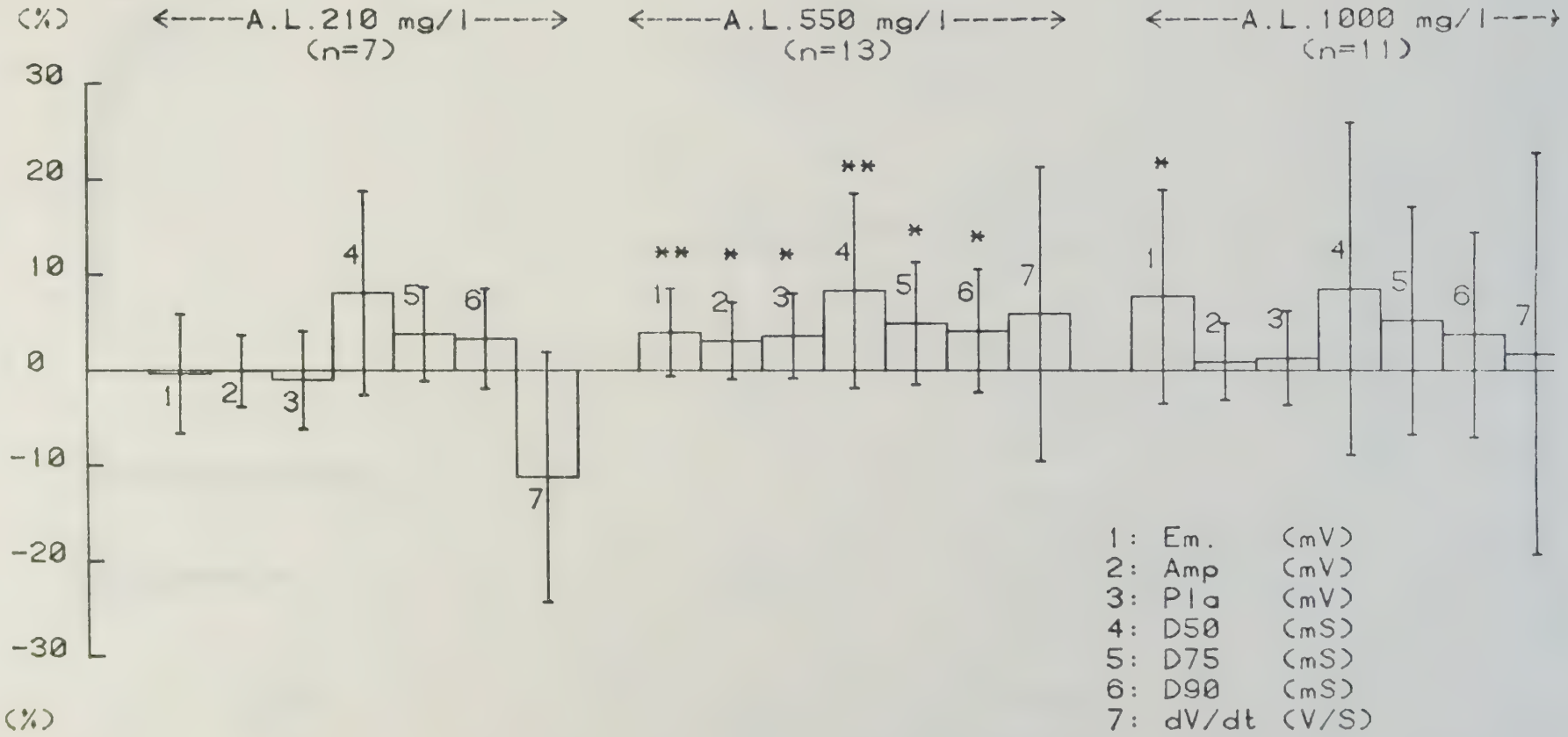


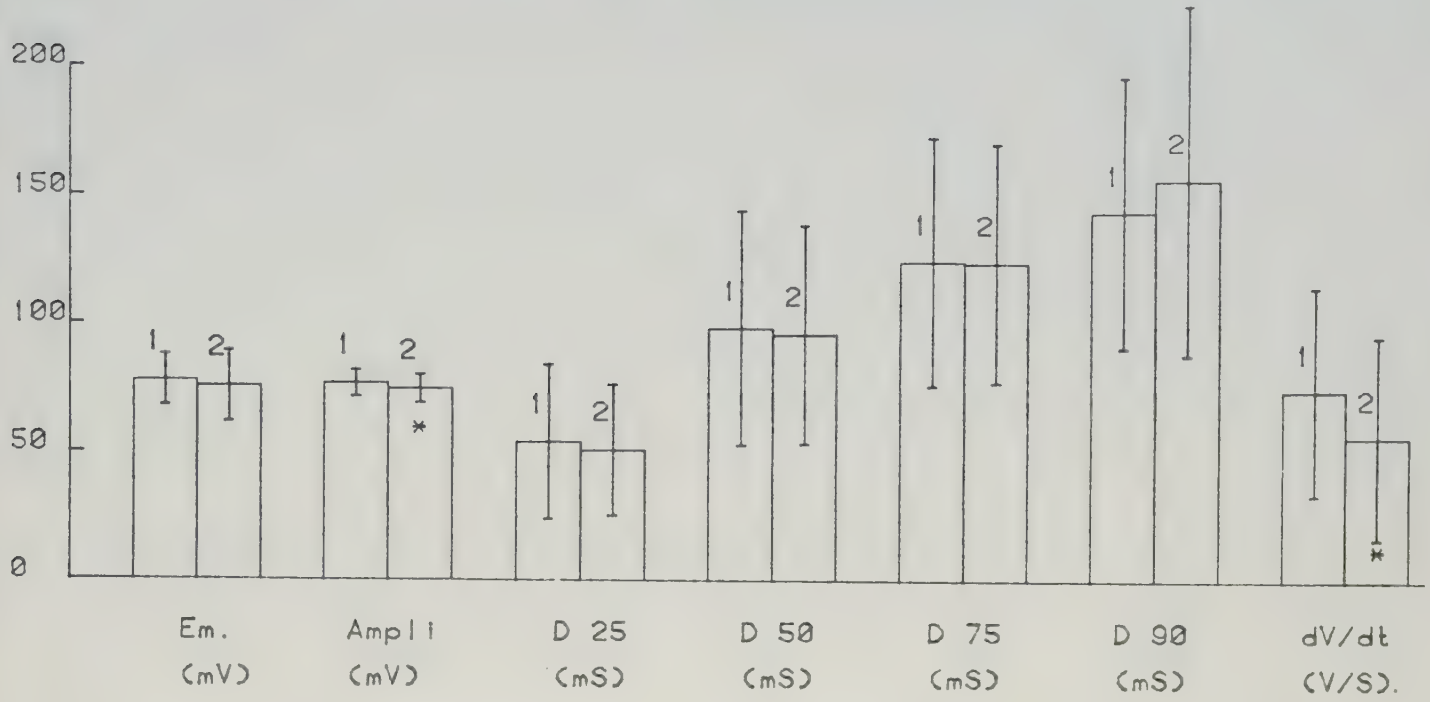
FIGURE 29

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 210 MG/L SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variation et ecart-type, n=5, test t de Student * p<0.05

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 210 mg/l



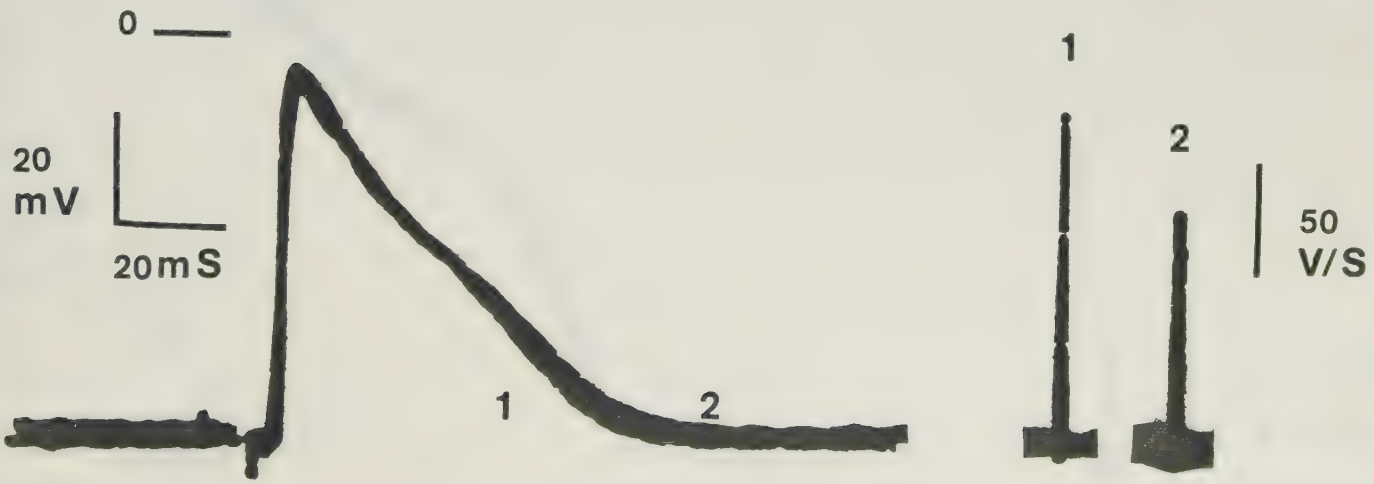


FIGURE 30

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variation et ecart-type, n=13, test t de Student

(pas de variation statistiquement significative)

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 550 mg/l

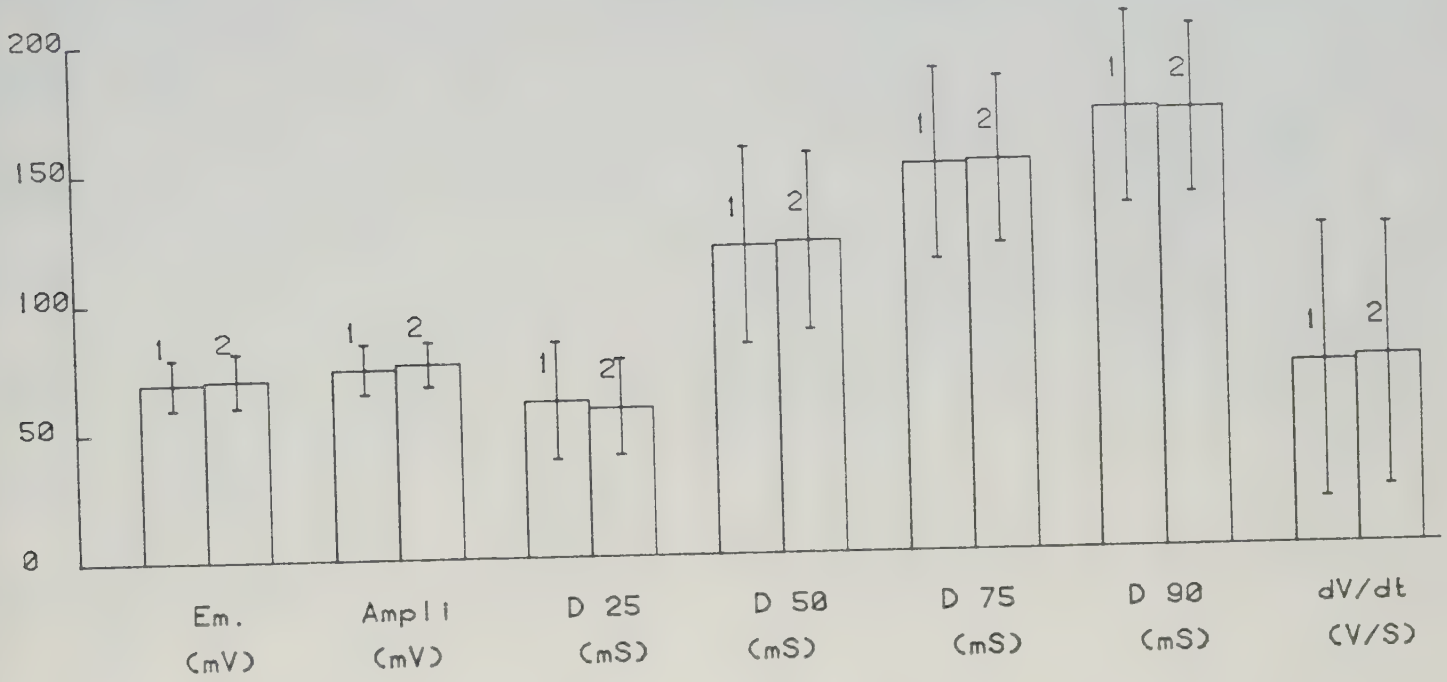


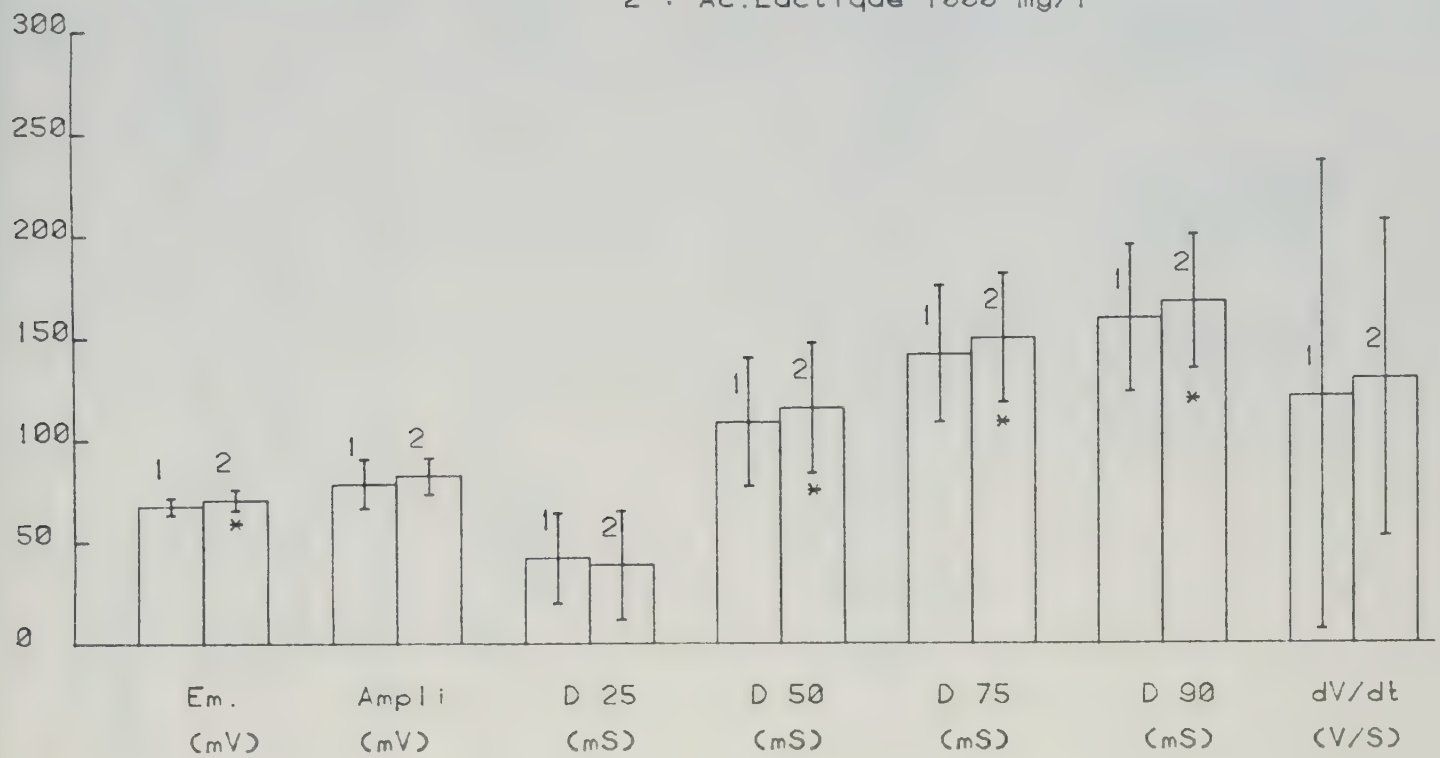
FIGURE 31

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variation et ecart-type, n=11, test t de Student * p<0.05

1 : Temoins

2 : Ac.Lactique 1000 mg/l



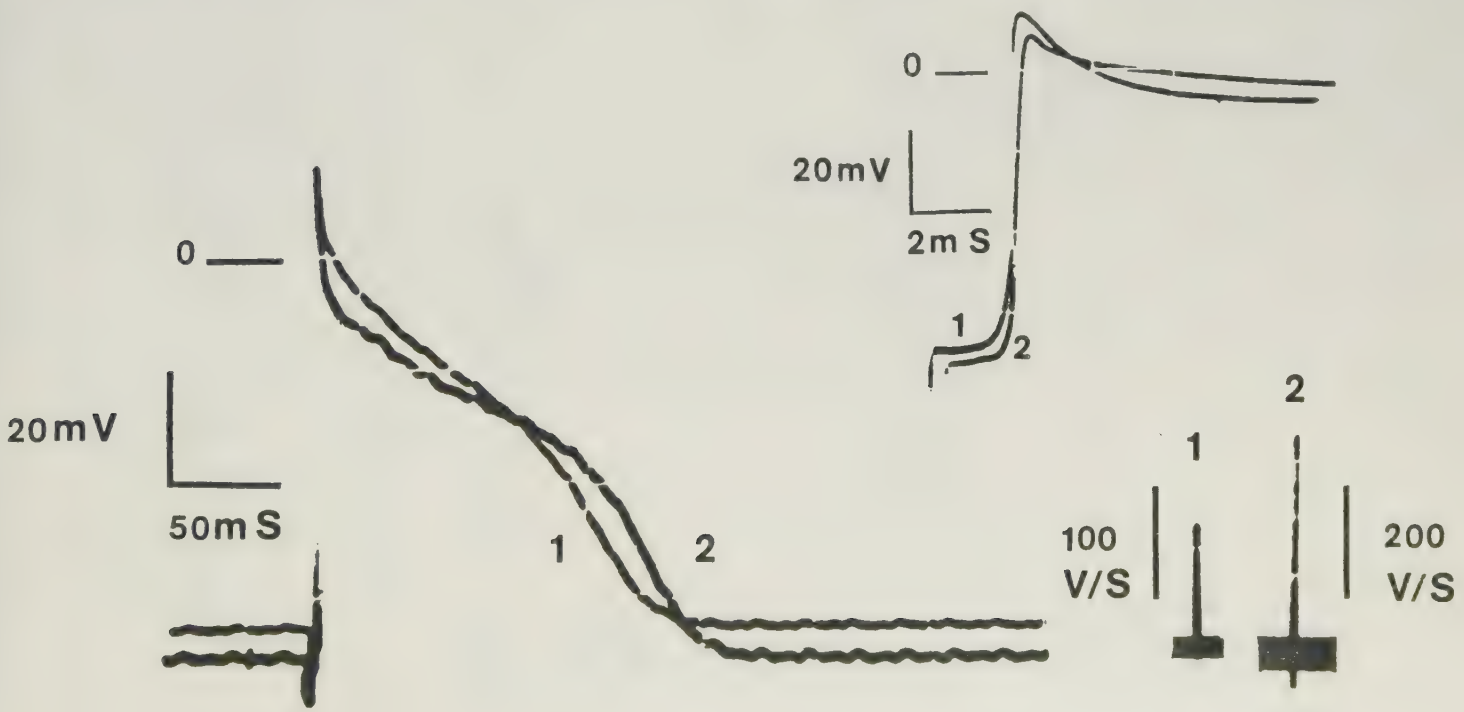
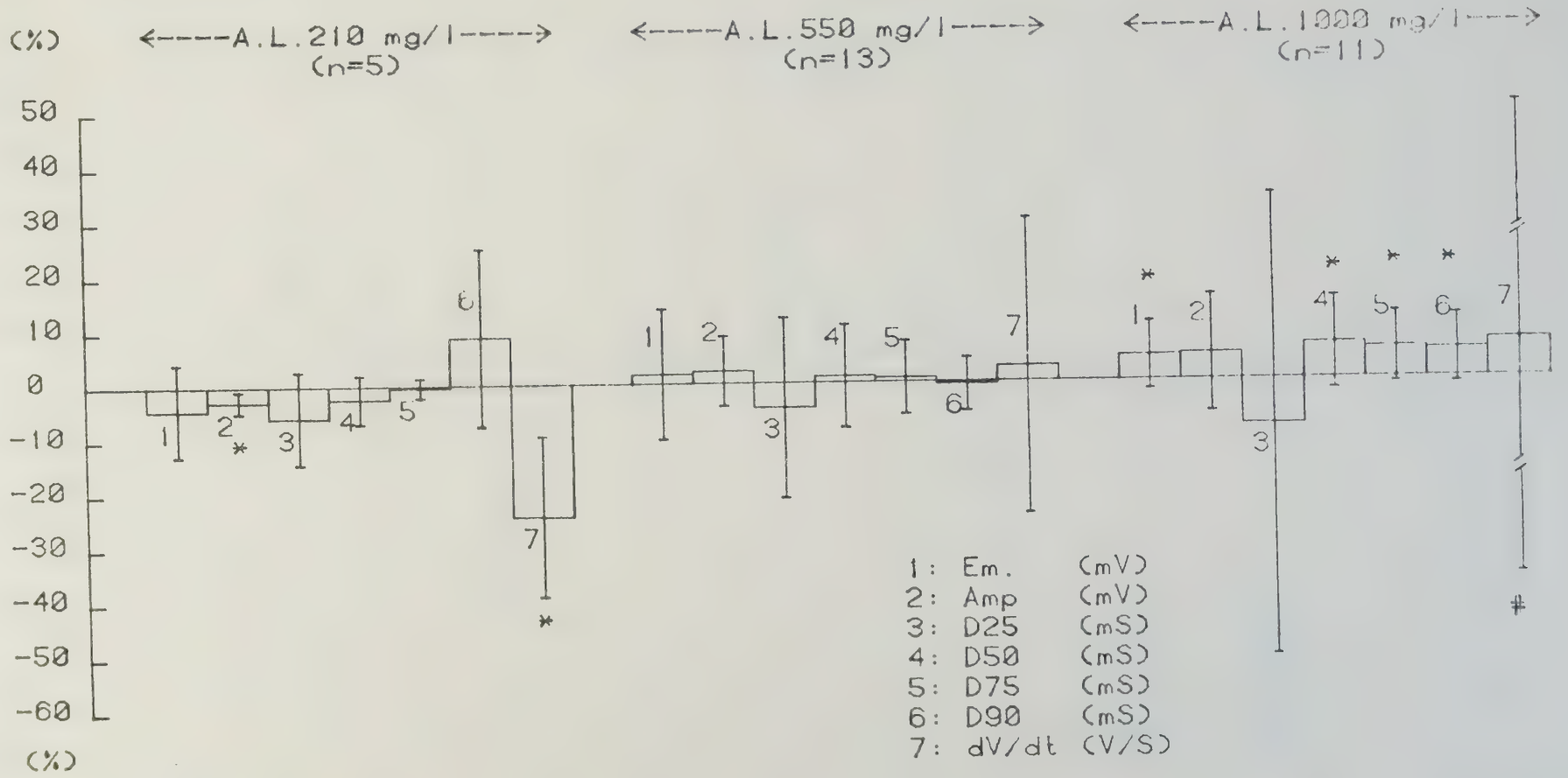


FIGURE 32

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE (en mg/l) SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05



#:ecart-type divise par 2

FIGURE 33

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 210 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN: INFLUENCE DU POTASSIUM

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05

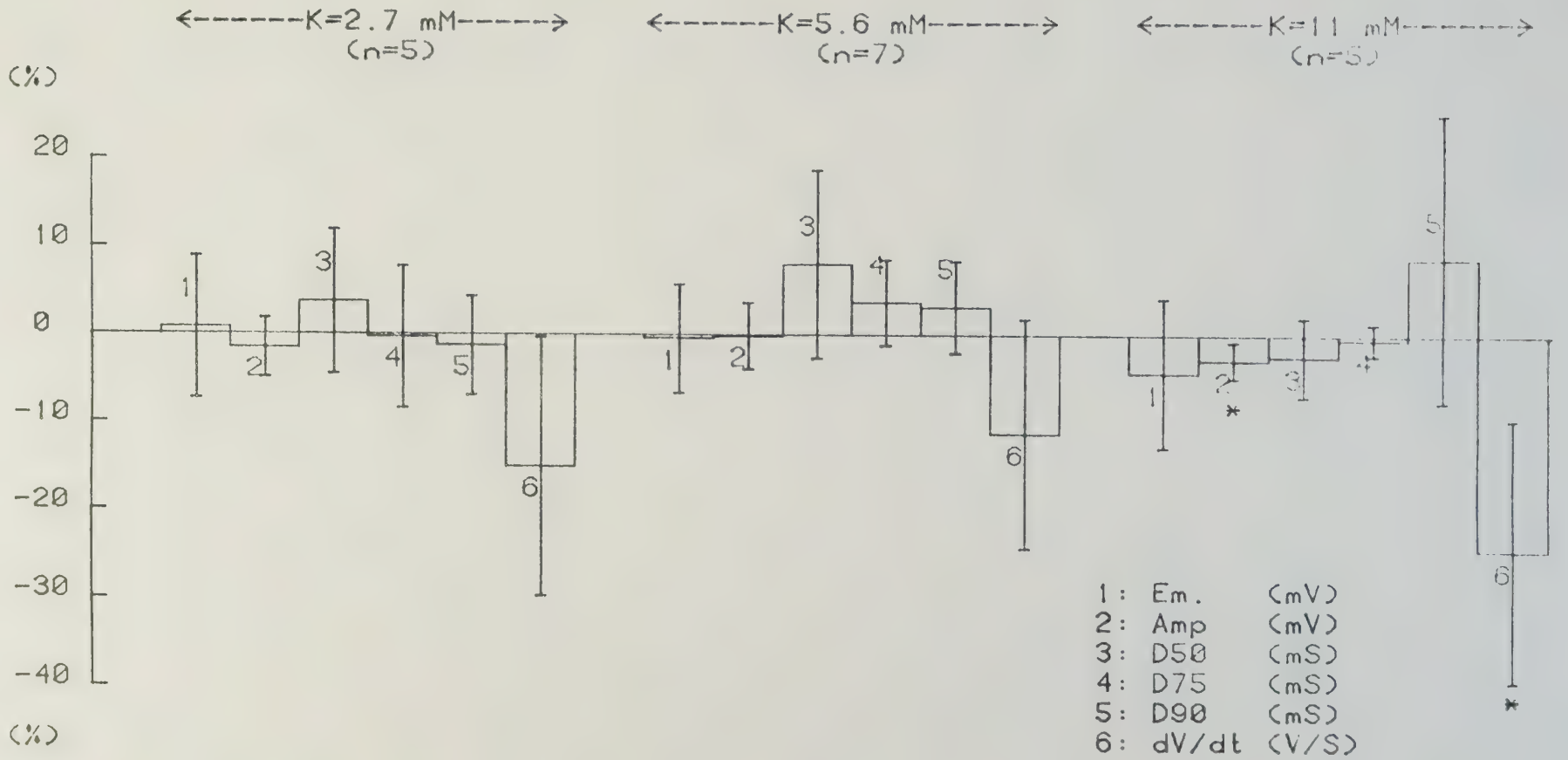


FIGURE 34

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN: INFLUENCE DU POTASSIUM

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01

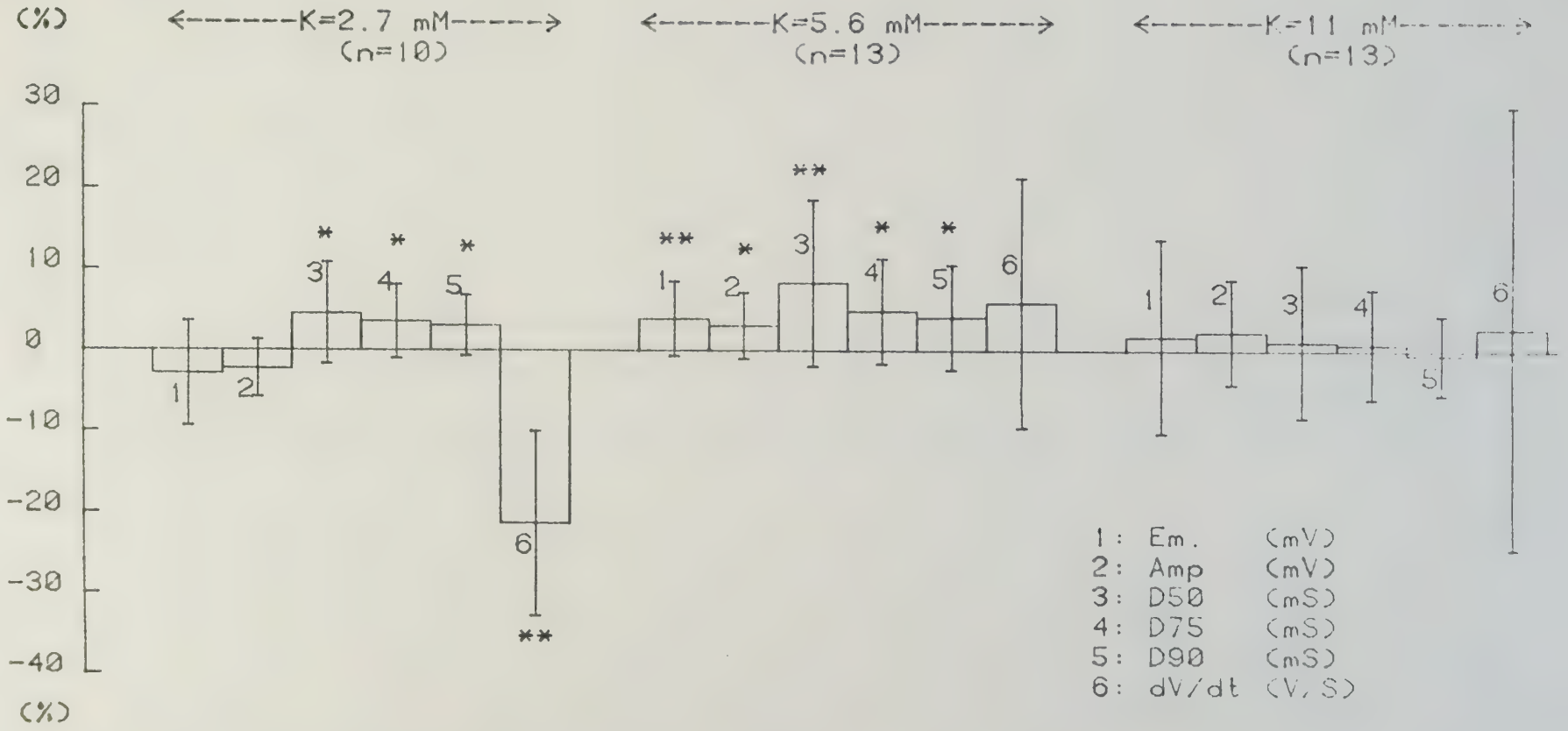
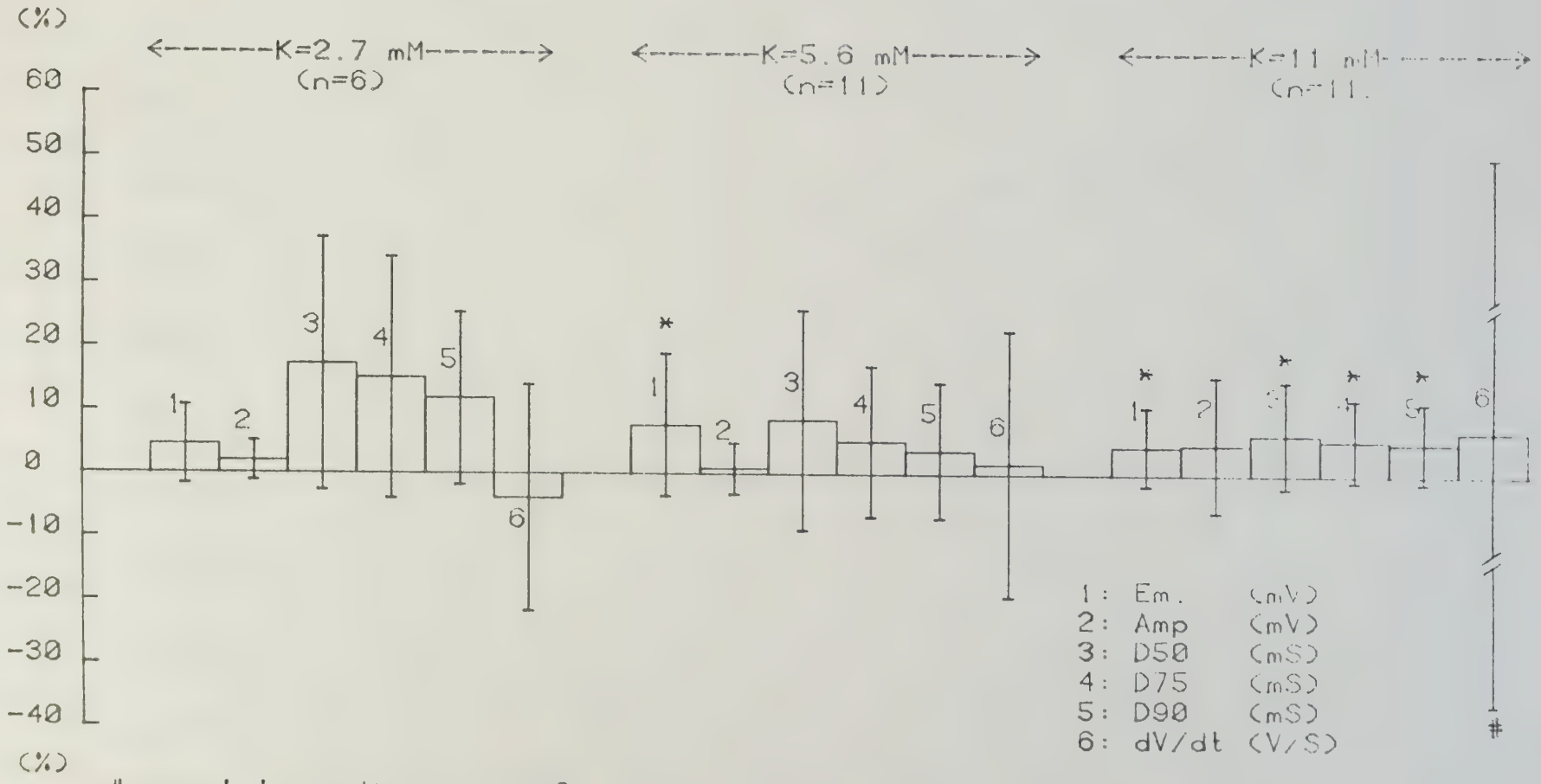


FIGURE 35

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN: INFLUENCE DU POTASSIUM

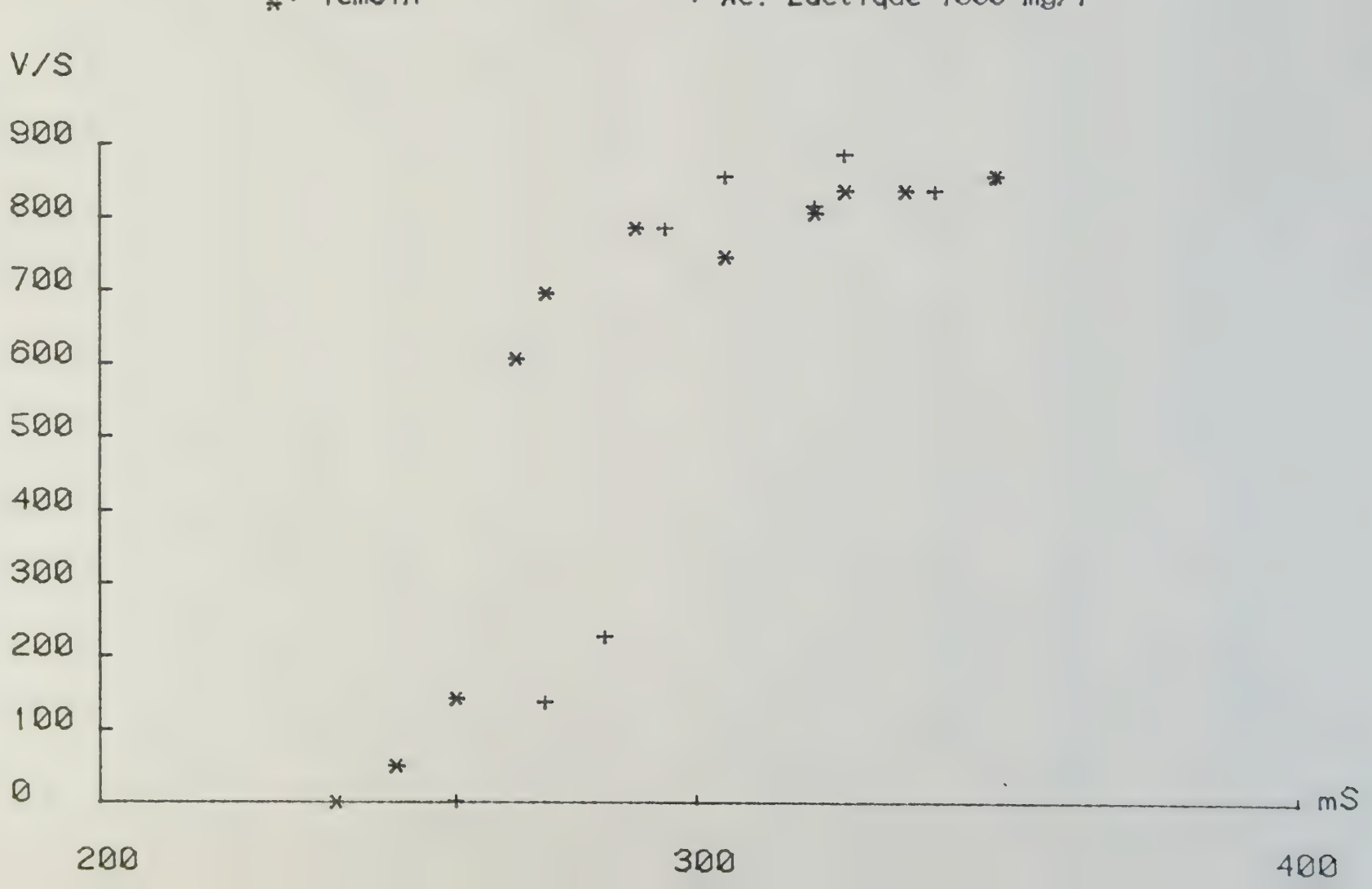
Variation et ecart-type, test t de Student * p<0.05



#:ecart-type divise par 2

FIGURE 36

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE, 1000 mg/l, SUR LA REACTIVATION DU CANAL SODIQUE RAPIDE EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM



II. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA LIDOCAÏNE : INFLUENCE DU POTASSIUM, DU PH ET DE L'ACIDE LACTIQUE

A. *EFFETS DE LA LIDOCAINE : INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DE POTASSIUM EXTRACELLULAIRE*

1) *Effets de la Lidocaïne 2,5 mg/l en milieu potassique 2,7 mM ou 5,6 mM (fig. 37, 38, 39 et 41 - tabl. 20 et 21)*

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des effets électrophysiologiques de la Lidocaïne, dans la gamme des concentrations plasmatiques actives sur les différents modèles de dysrythmies. La majorité de ces études portent sur les fibres de Purkinje.

La Lidocaïne exerce essentiellement une activité stabilisante de membrane en diminuant la vitesse de dépolarisation sans modification importante du potentiel de repos. Elle raccourcit également la durée des potentiels d'action.

Les résultats obtenus dans cette étude sont en accord avec ces données.

Les diminutions du potentiel de repos (5 mV), de l'amplitude du potentiel d'action et du plateau (de 6 à 10 mV) sont toujours modérées. Les variations relatives sont voisines en milieu à 2,7 et 5,6 mM de potassium. La vitesse de dépolarisation diminue de 150 V/s (- 29 % en 2,7 mM) et de 86 V/s (- 22 % en 5,6 mM).

.../...

Les diminutions des durées sont plus importantes à 50 % qu'à 90 % de repolarisation en milieu à 2,7 mM de potassium, - 116 ms (- 35 %) et - 90 ms (- 19 %) respectivement, alors qu'elles sont identiques en milieu à 5,6 mM de potassium, 70 ms (- 30 %) et 68 ms (- 22 %). OBAYASHI K. et coll. (1975) montrent que les effets de la Lidocaïne sont d'autant plus marqués que la concentration de potassium dans le milieu est élevée . Nos résultats rapportant les variations moyennes mesurées sur 7 (en K^+= 2,7 mM) et 6 expériences (en 5,6 mM) ne font pas apparaître un tel phénomène. Les variations, tant en valeurs absolues que relatives, sont un peu supérieures en milieu à 2,7 mM de potassium. En fait, lorsque les durées initiales aux deux concentrations de potassium sont du même ordre de grandeur, la diminution produite par la Lidocaïne après 30 minutes de perfusion est toujours supérieure en milieu à 5,6 mM de potassium. Les mêmes remarques s'appliquent aux vitesses de dépolarisation qui, à valeur initiale identique, sont beaucoup plus diminuées dans le milieu le plus riche en potassium.

Lorsque les fibres présentent une activité spontanée en milieu à 2,7 mM de potassium, le potentiel présystolique diminue plus que le potentiel diastolique et la fréquence est plus basse.

2) Effets de la Lidocaïne, 2,5 mg/l, en milieu potassique 11 mM (fig. 40 et 41 - tabl. 22 et 23)

Dans ces conditions, la Lidocaïne allonge les potentiels d'action. Dans les 10 expériences réalisées la durée mesurée à 25 % de repolarisation augmente de façon statistiquement significative de 19 ms (+ 31 %). Les allongements à 50, 75 et 90 % de repolarisation sont insignifiants et s'échelonnent de 5 à 9 ms. Ceci est dû au fait que les durées ne sont accrues que dans 7 expériences. Les augmentations, de 11 à 17 ms sont alors significatives.

.../...

La diminution d'amplitude, 8 mV, est relativement comparable à celle enregistrée dans les milieux moins riches en potassium (- 10 %). Par contre le potentiel de repos ne diminue pas.

La diminution relative de la vitesse de dépolarisation est très supérieure à celle mesurée en milieu à 2,7 ou 5,6 mM de potassium, - 48 % (29 V/s) sur l'ensemble des 10 expériences.

Cette diminution est encore plus importante, - 64 %, si l'on ne considère que les 7 expériences où les durées augmentent Dans les 3 autres cas, bien que le potentiel de repos et l'amplitude soient de valeurs comparables, la diminution n'est que de 28 % (- 25 V/s), mais les valeurs initiales des vitesses de dépolarisation sont aussi parmi les plus élevées, en moyenne supérieures à 90 V/s.

La vitesse de conduction estimée par le délai entre l'artéfact de stimulation et le début du potentiel d'action diminue plus que dans les milieux moins riches en potassium.

Il apparait donc que l'augmentation de la concentration de potassium dans la gamme de 2,7 à 5,6 mM de potassium favorise l'action de la Lidocaïne sur les durées. Par contre, pour des concentrations voisines de celles d'un tissu ischémié (de 11 à 14 mM chez le chien, WIEGAND V. et coll., 1979), la Lidocaïne allonge modérément la durée du potentiel d'action.

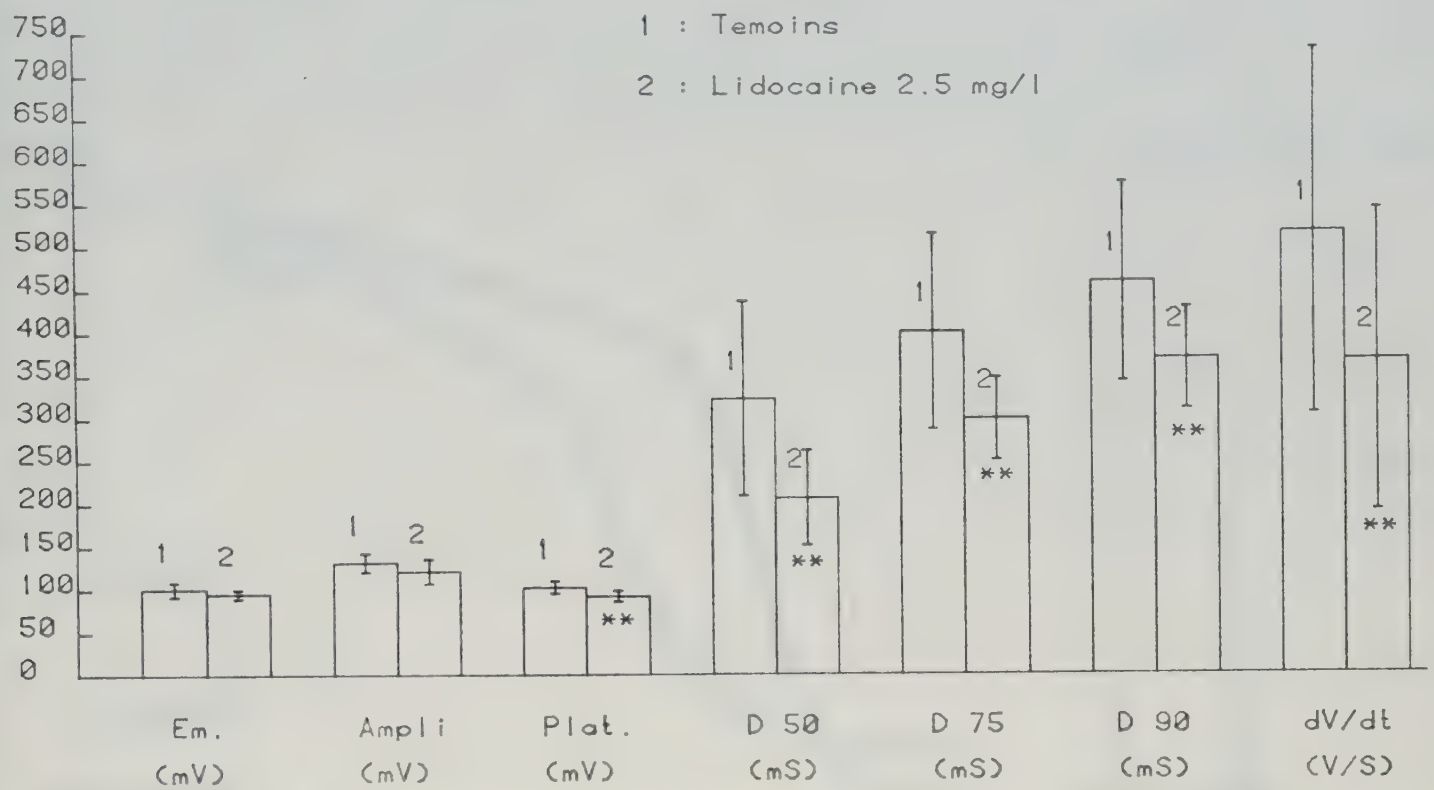
Quelle que soit la concentration de potassium dans le milieu, la Lidocaïne diminue la vitesse de dépolarisation et l'intensité de cette variation croît avec la concentration de potassium.

.../...

FIGURE 37

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

Variation et ecart-type n=7, test t de Student ** p<0.01



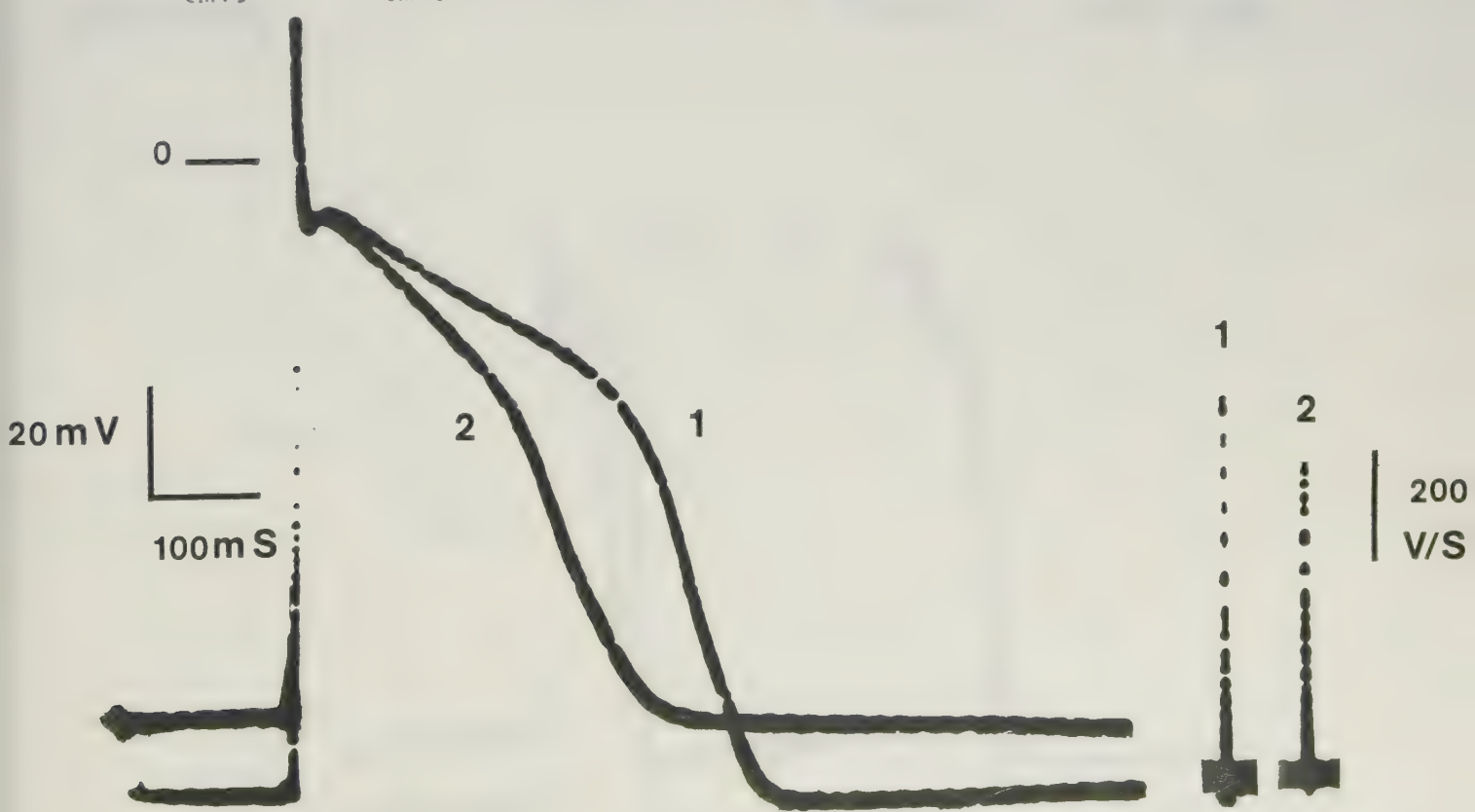


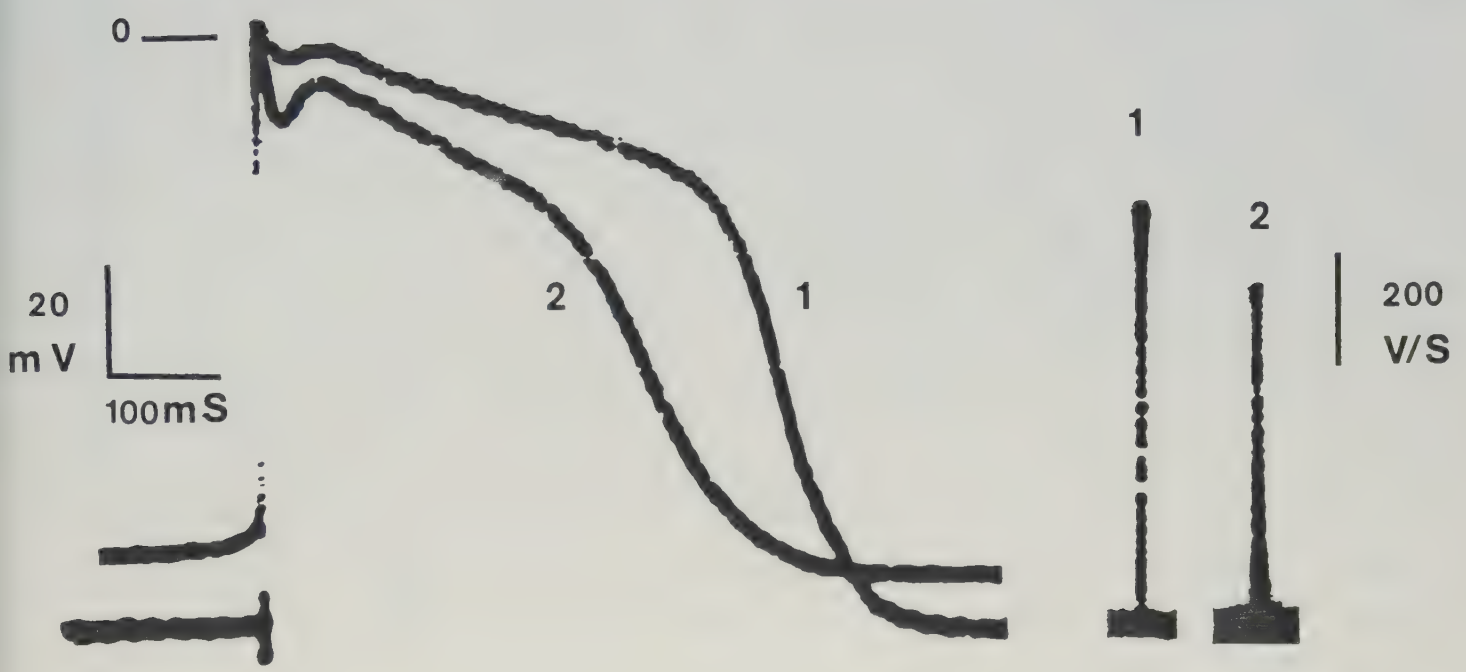
FIGURE 38

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM

SUR UNE FIBRE AYANT UNE ACTIVITE SPONTANEE

1 : Temoin

2 : Lidocaine 2.5 mg/l



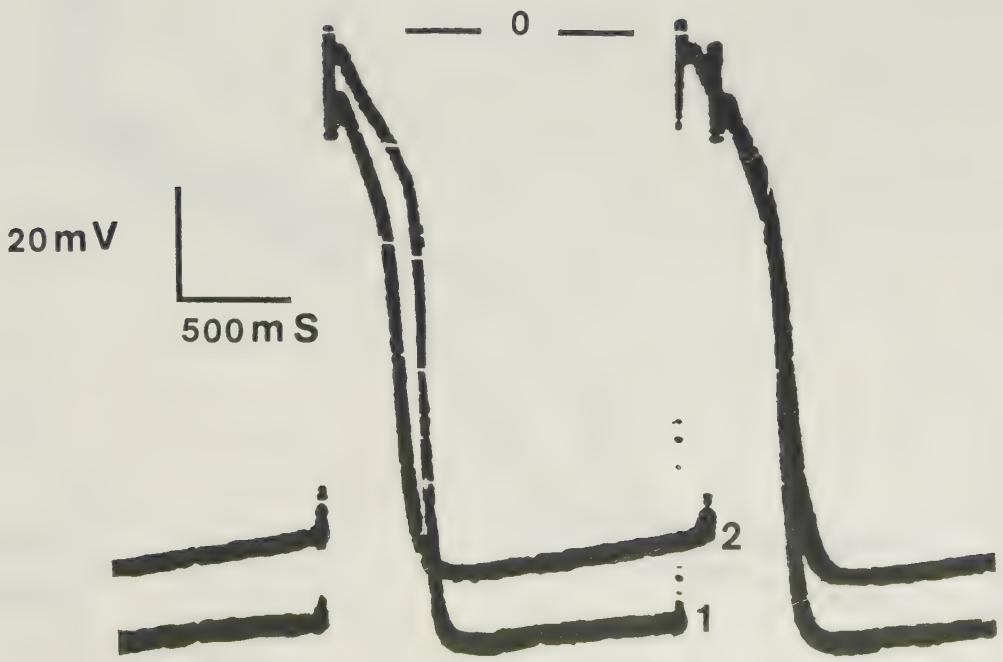
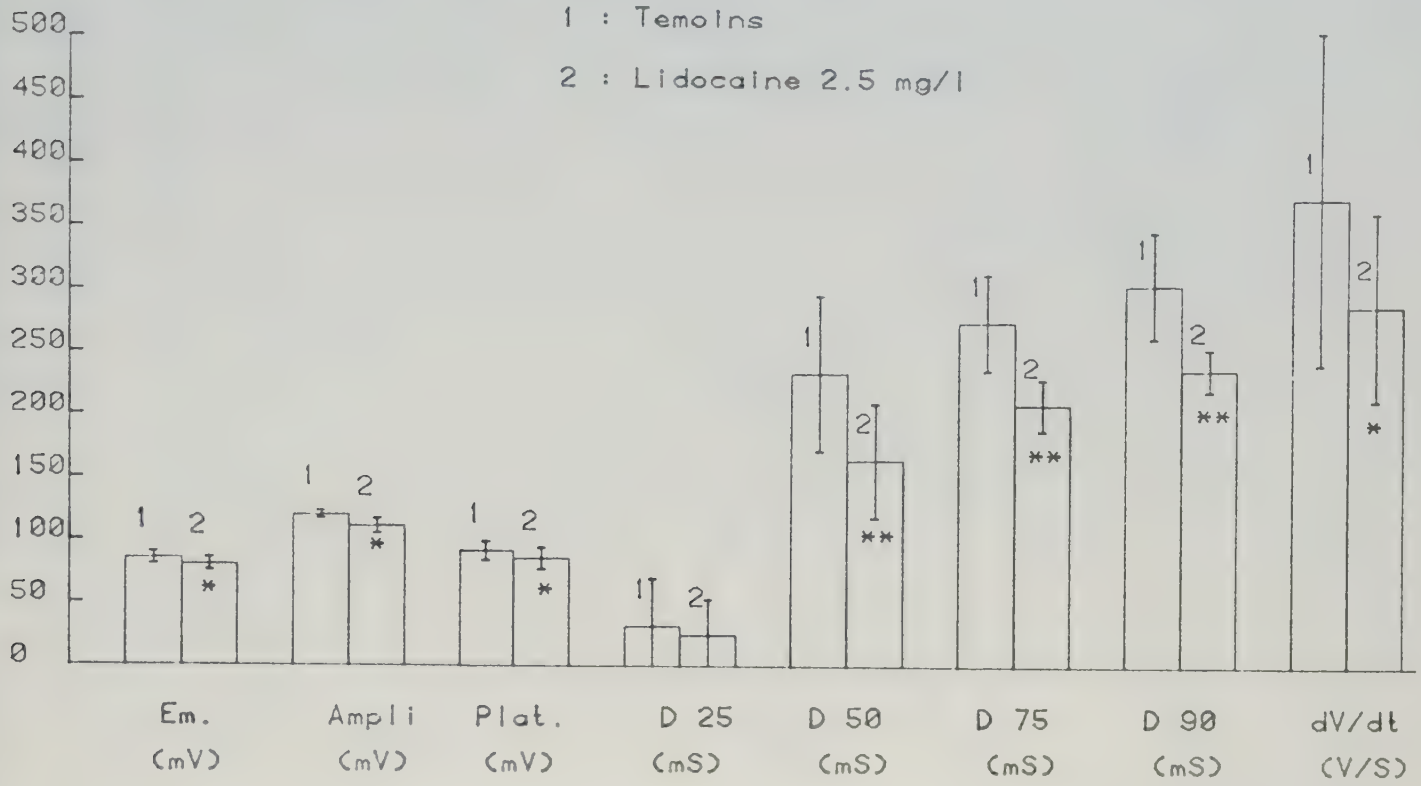


FIGURE 39

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=6, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01



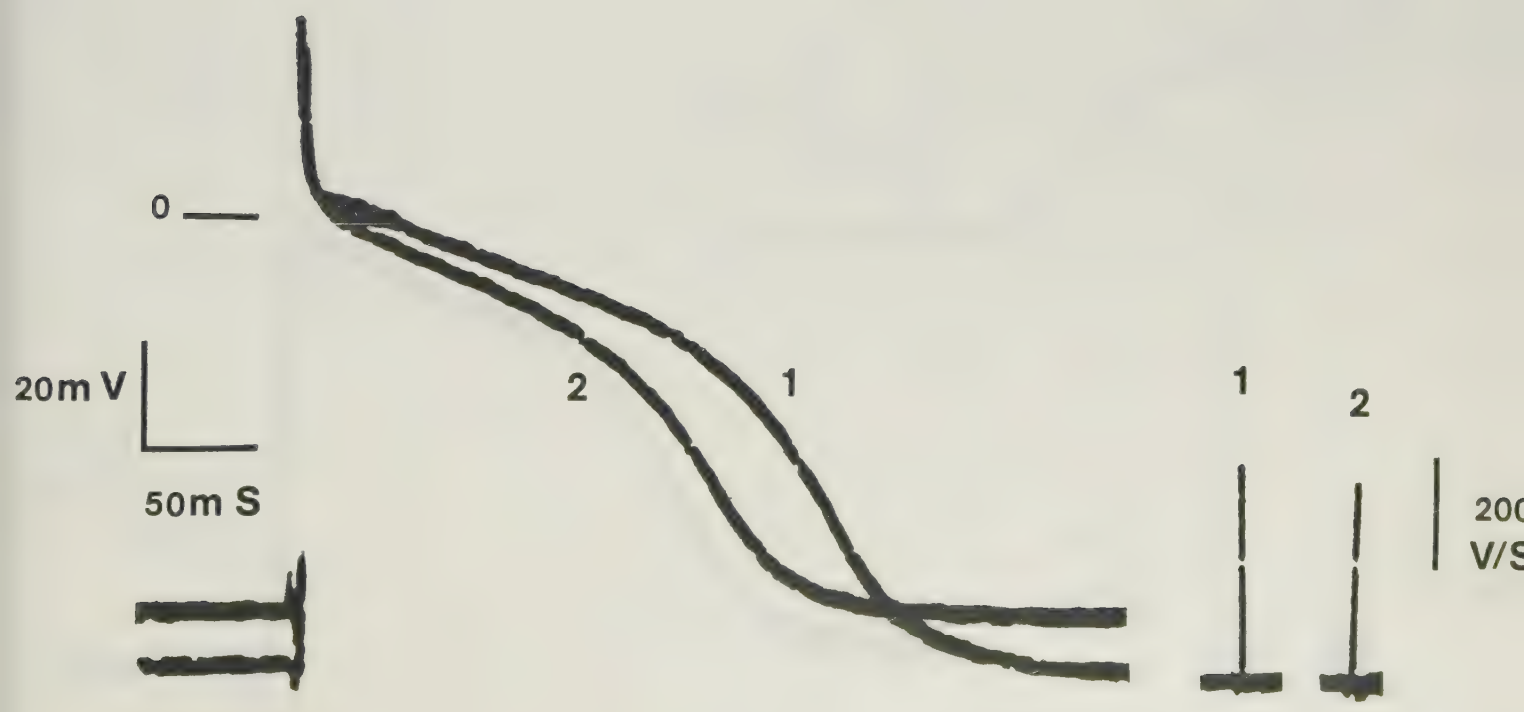
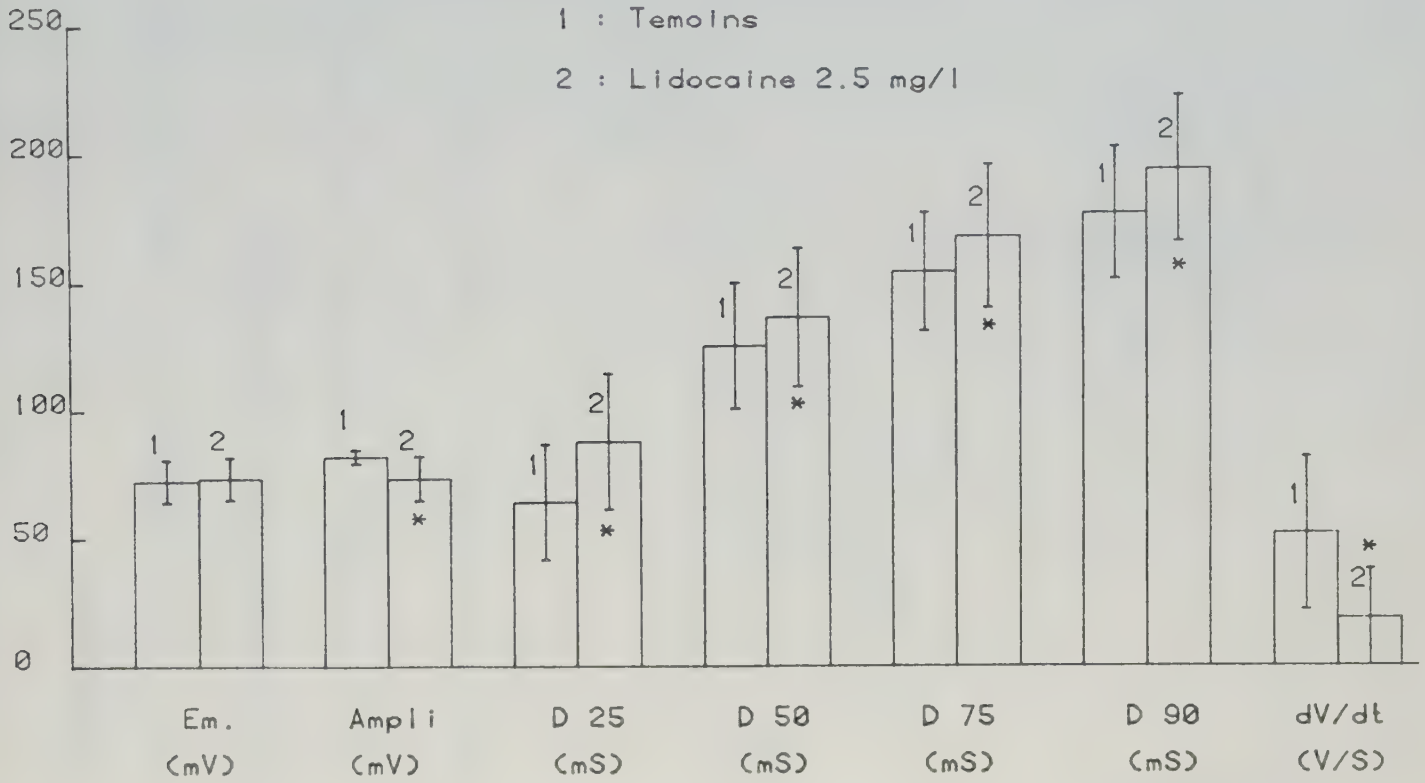


FIGURE 40

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM

Variation et ecart-type, n=7 exp. sur 10, ou les durees augmentent

test t de Student * p<0.05



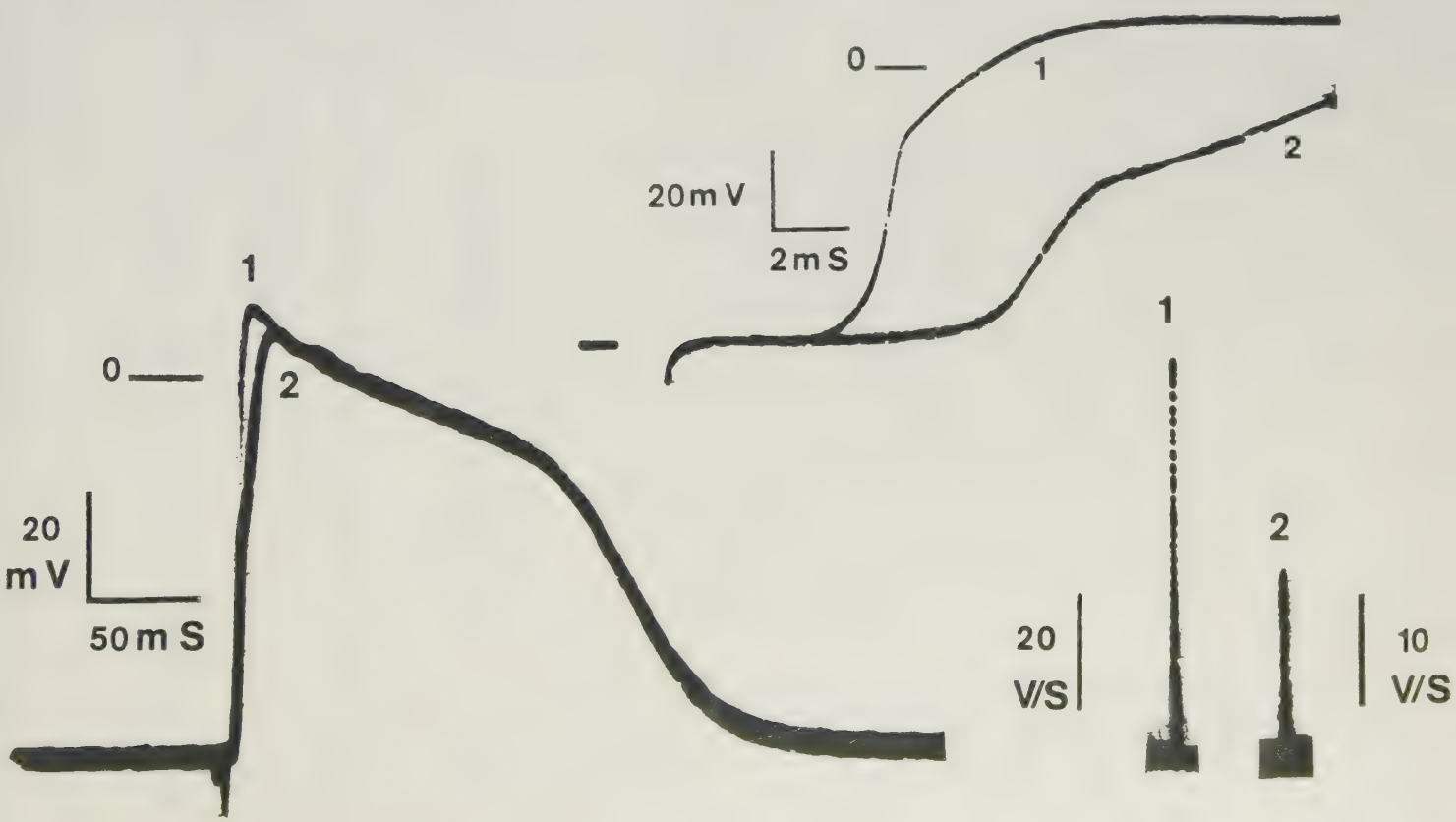
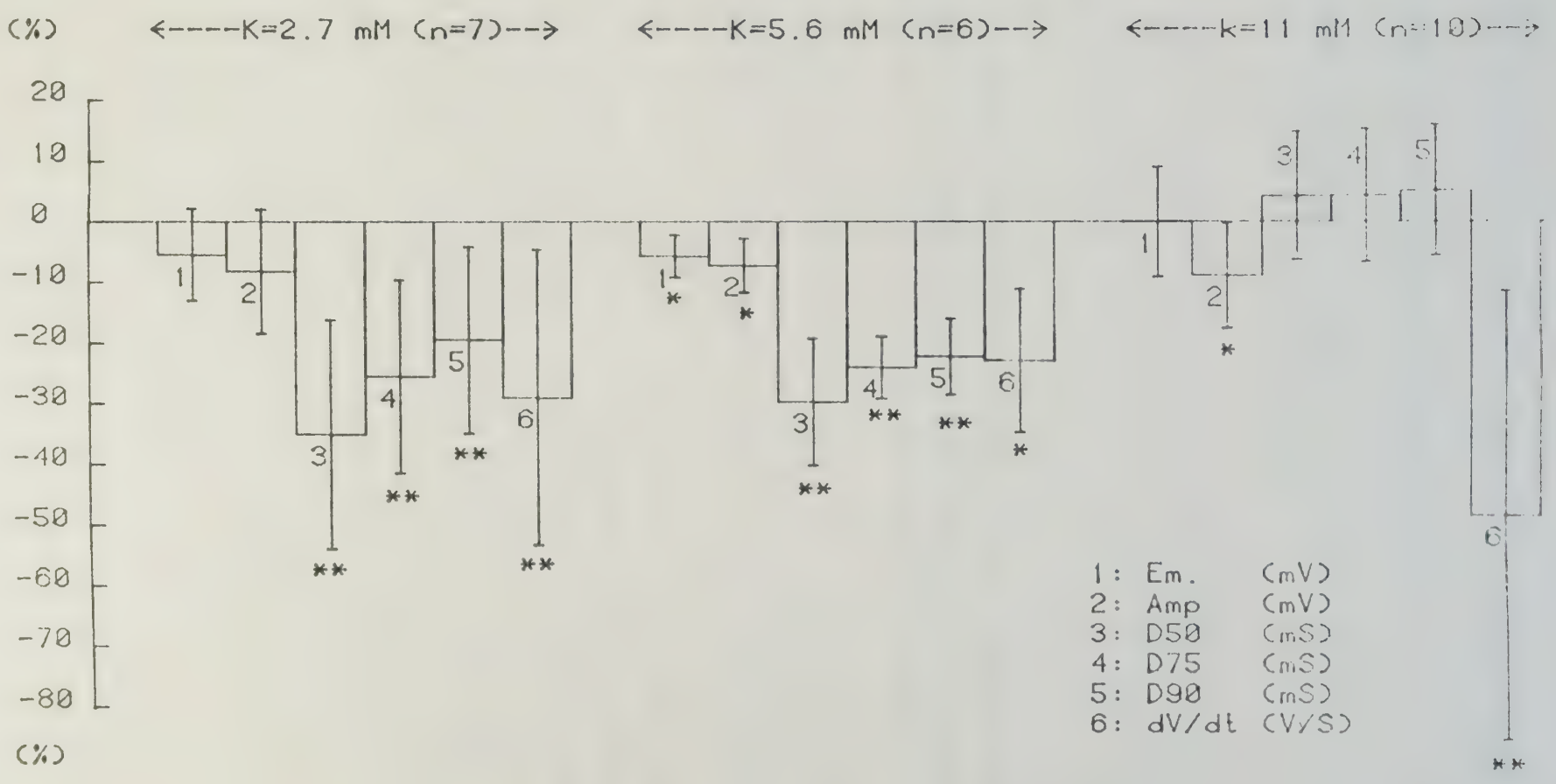


FIGURE 41

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN

INFLUENCE DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE

Variation et ecart-type, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01



B. EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2,5 MG/L : INFLUENCE DU PH EXTRACELLULAIR

1) Influence du pH en milieu potassique 5,6 mM

a) Milieu à pH 6,87 ± 0,08
(fig. 42, 44 et 49 - tabl. 24)

A pH 7,3, la Lidocaïne diminue le potentiel de repos (5 mV). Par contre, à pH 6,87, le potentiel de repos tend à augmenter (3 mV) mais la variation n'est pas statistiquement significative.

Les effets sur les autres paramètres sont qualitativement identiques. Les diminutions d'amplitude et du plateau sont inférieures à 2 mV et ne sont plus significatives.

La diminution relative des durées est moins importante qu'en milieu à pH 7,3, surtout à 25 % de repolarisation, elle n'est que de 4 ms (- 15 %), alors qu'en pH 7,3, elle était de 7 ms (- 22 %). Les diminutions à 50, 75 et 90 % de repolarisation sont identiques, voisines de 44 ms, mais les potentiels d'action en pH 6,8 ayant une phase 3 plus lente qu'en pH 7,3, les écarts entre les variations relatives sont plus importants en milieu à pH 6,8, - 23, - 17 et - 14 %, alors qu'en pH 7,3, nous avions - 30, - 24 et - 22 % pour des différences absolues également voisines (de 66 à 69 ms). La vitesse de dépolarisation est également moins diminuée par la Lidocaïne : - 61 V/s (-11 %) à pH 6,87, - 86 V/s (- 23 %) à pH 7,3.

.../...

b) Milieu à pH 6,28 ± 0,02
(fig. 43, 44 et 50 - tabl. 25)

Qualitativement, les effets de la Lidocaïne sont les mêmes qu'en milieu à pH 6,87. Le potentiel de repos et l'amplitude du potentiel d'action ne varient pas significativement.

D'une façon générale, les diminutions de durées sont moins importantes que celles observées en pH 6,87. Elles sont plus marquées en fin de repolarisation qu'au niveau 50 ou 75 %. Il en résulte que l'écart entre les variations relatives à 50, 75 et 90 % de repolarisation est plus réduit que précédemment avec respectivement - 17, - 15 et - 14 %, correspondant à des raccourcissements de 32, 40 et 43 ms. Sur ce point, on peut rappeler que c'est en fin de repolarisation que les allongements produits par l'acidification sont les plus importants.

La vitesse de dépolarisation diminue plus qu'en milieu à pH 6,87 : - 21 %, une valeur équivalente à celle mesurée à pH 7,3.

Qualitativement, en milieu à 5,6 mM de potassium, les effets de la Lidocaïne sur lesquels reposent ses propriétés antidysrythmiques ne sont pas altérés par la diminution du pH dans les limites des variations mesurées sur des tissus ischémiés. L'amplitude des effets apparaît cependant moins importante, quand le pH diminue, ceci étant plus particulièrement applicable aux diminutions de durées.

2) Influence du pH en milieu potassique 11 mM

a) Milieu à pH 6,81 ± 0,06
(fig. 45, 47, 48 et 49 - tabl. 26)

Qualitativement, les effets de la Lidocaïne à pH 6,81 en milieu hyperpotassique (11 mM) ne diffèrent pas de ceux observés à pH 7,30.

.../...

Ils sont cependant de moins grande amplitude, sauf la diminution de la vitesse de dépolarisation qui est en valeur relative comparable à celle mesurée à pH 7,30 (-54 %), mais n'est pas statistiquement significative.

b) Milieu à pH 6,26 ± 0,02
(fig. 46, 47, 48 et 50 - tabl. 27)

Dans ces conditions de milieu plus acide, les effets de la Lidocaïne sont toujours de faible amplitude, mais l'action sur les durées s'inverse et l'on retrouve les diminutions de durées observées dans les milieux moins riches en potassium, mais elles restent en moyenne statistiquement non significatives. Les diminutions de vitesse de dépolarisation sont relativement moins importantes qu'en milieu à pH 6,81 (- 20 %) mais les valeurs initiales sont très basses.

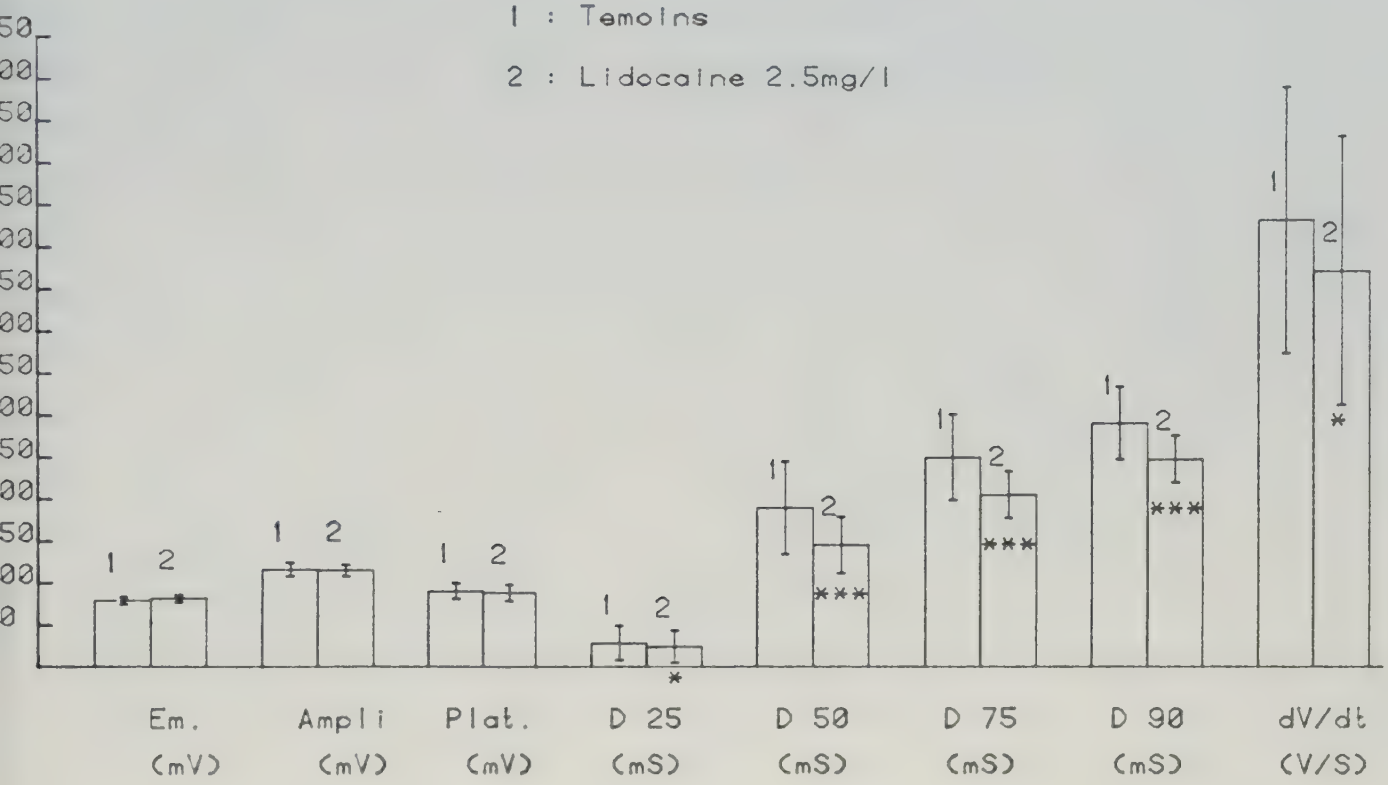
Dans ces conditions, proches de celles d'un infarctus aigu, potassium élevé et pH acide, la Lidocaïne conserve son caractère stabilisant de membrane : elle diminue la vitesse de dépolarisation sans mofifier le potentiel de repos. Son action sur les durées est toujours négligeable en milieu acide, mais elle tend , dans le milieu le plus acide, à produire des diminutions comme dans le cas des milieux à 2,7 ou 5,6 mM de potassium.

.../...

FIGURE 42

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM ET A pH 6.87±0.08

Variation et ecart-type, n=8, test t de Student * p<0.05 *** p<0.001



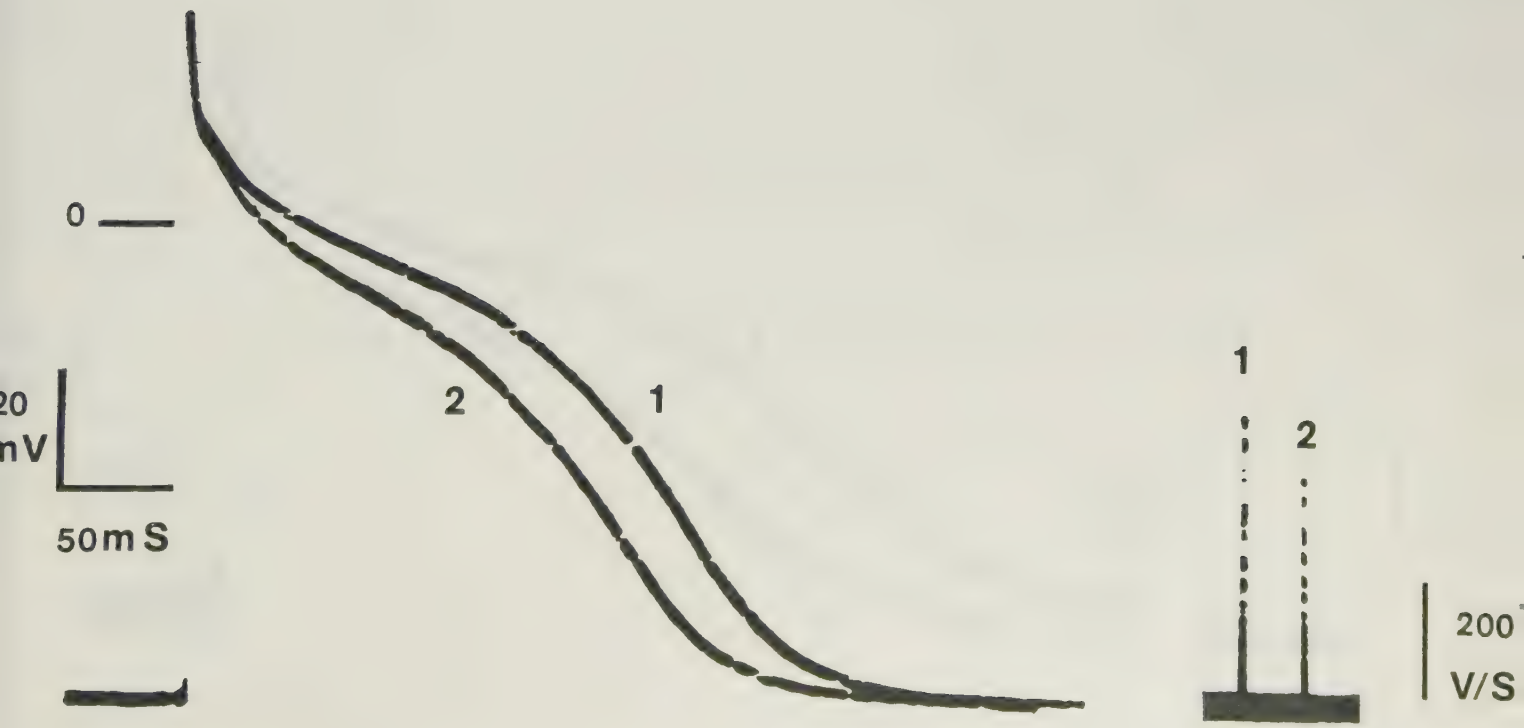
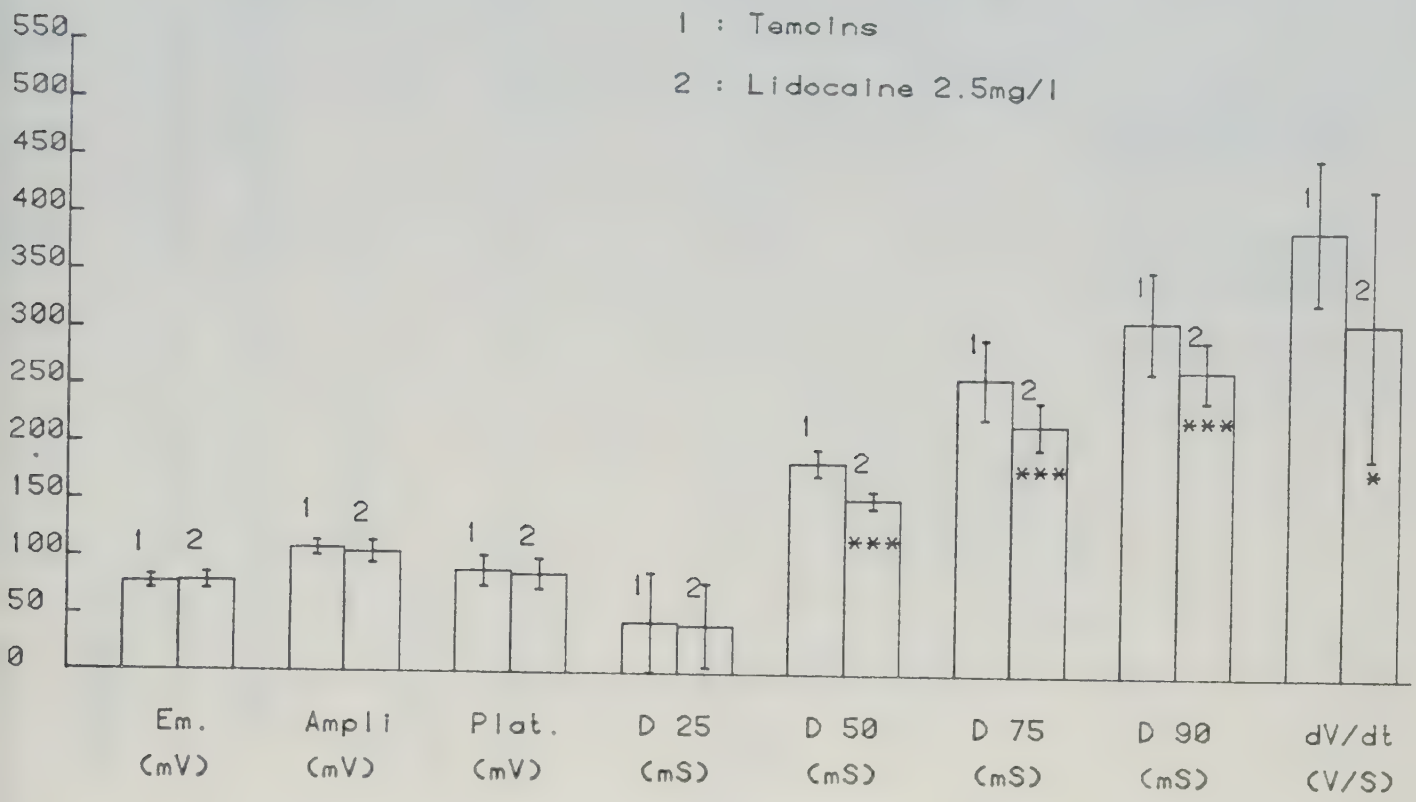


FIGURE 43

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM ET A pH 6.28±0.02

Variation et ecart-type, n=6, test t de Student * p<0.05 *** p<0.001



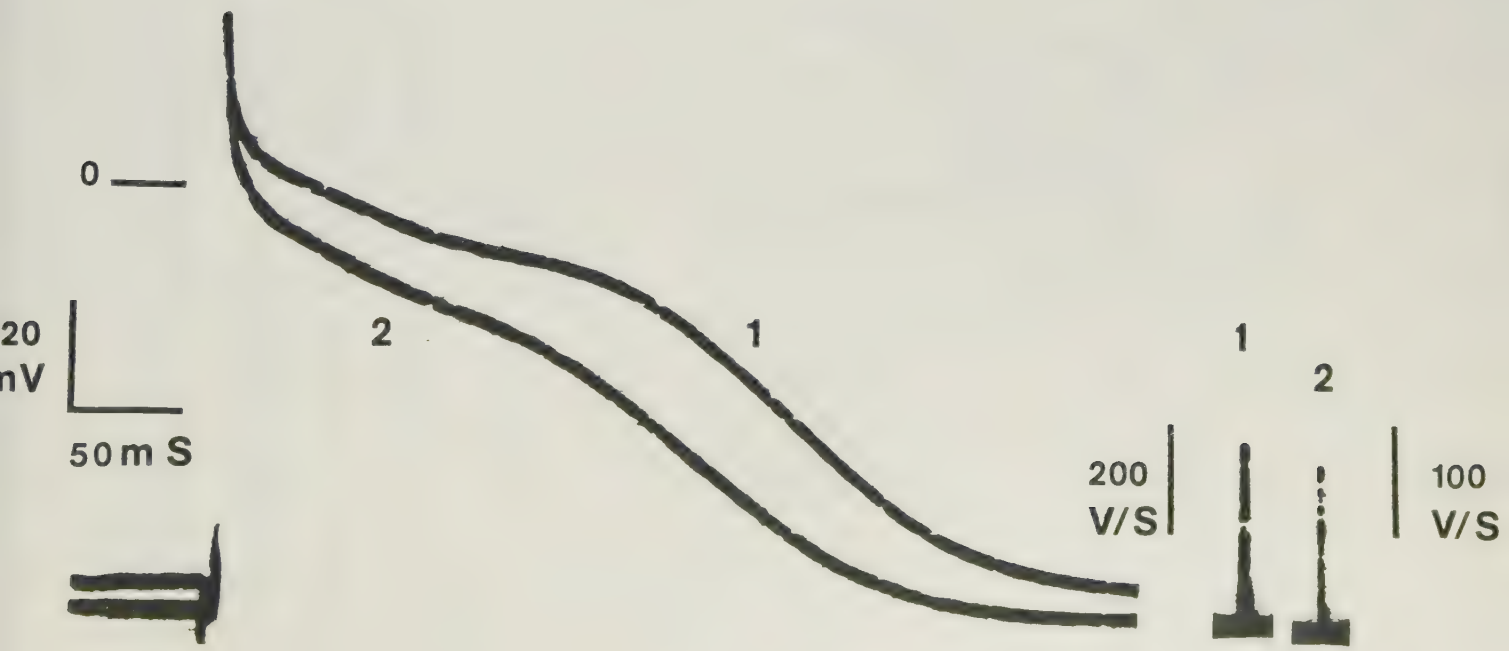


FIGURE 44

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM : INFLUENCE DU pH EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type, test t de Student

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

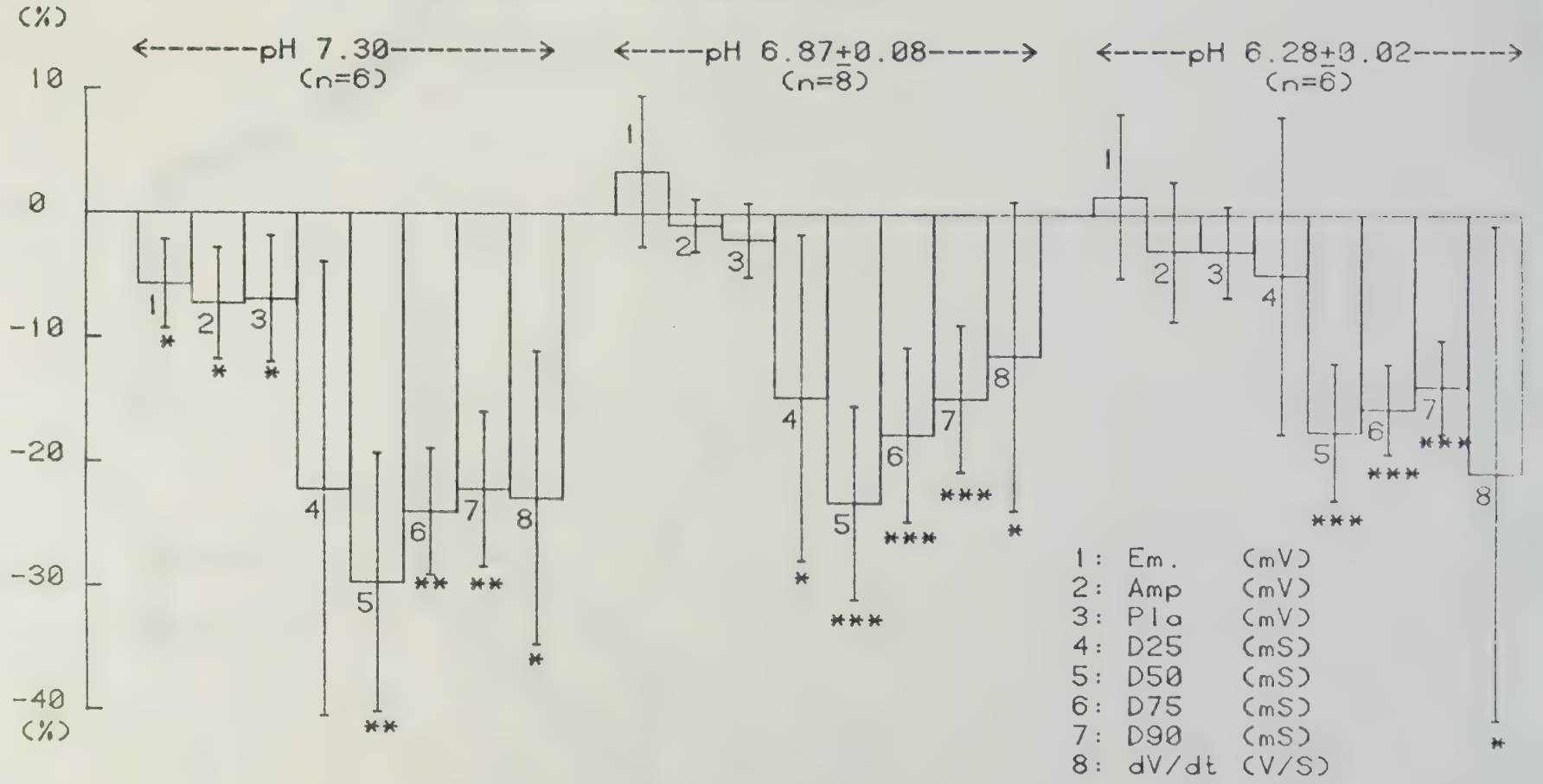
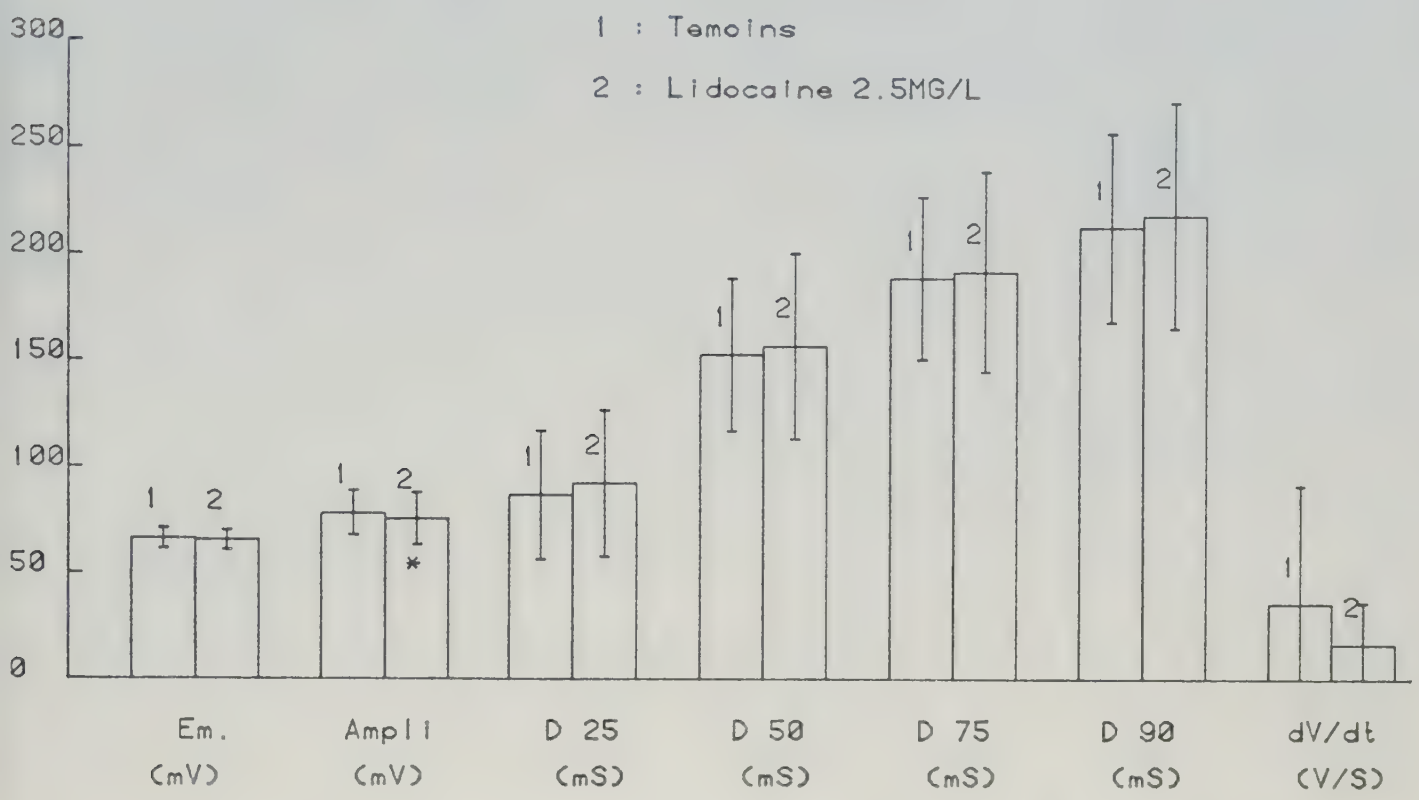


FIGURE 45

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM ET A pH 6.81±0.06

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student * p<0.05



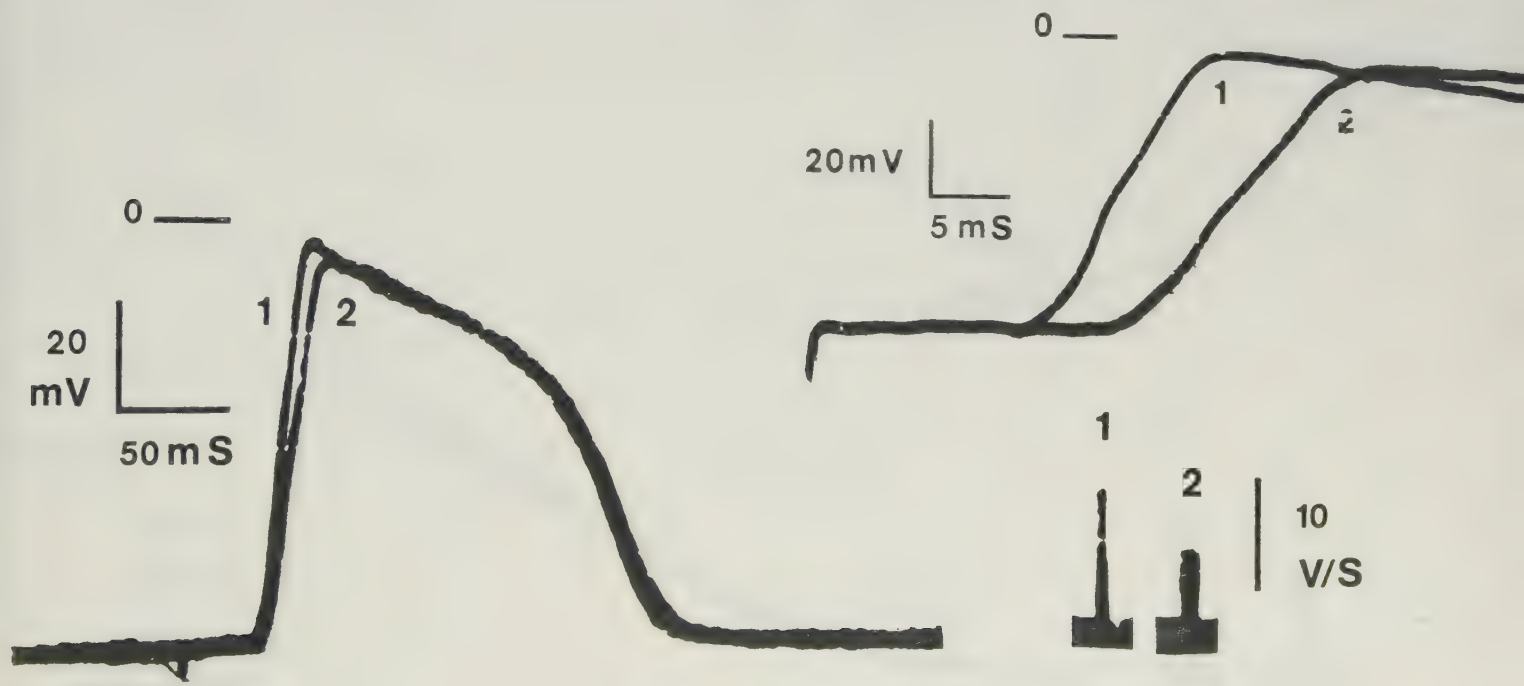
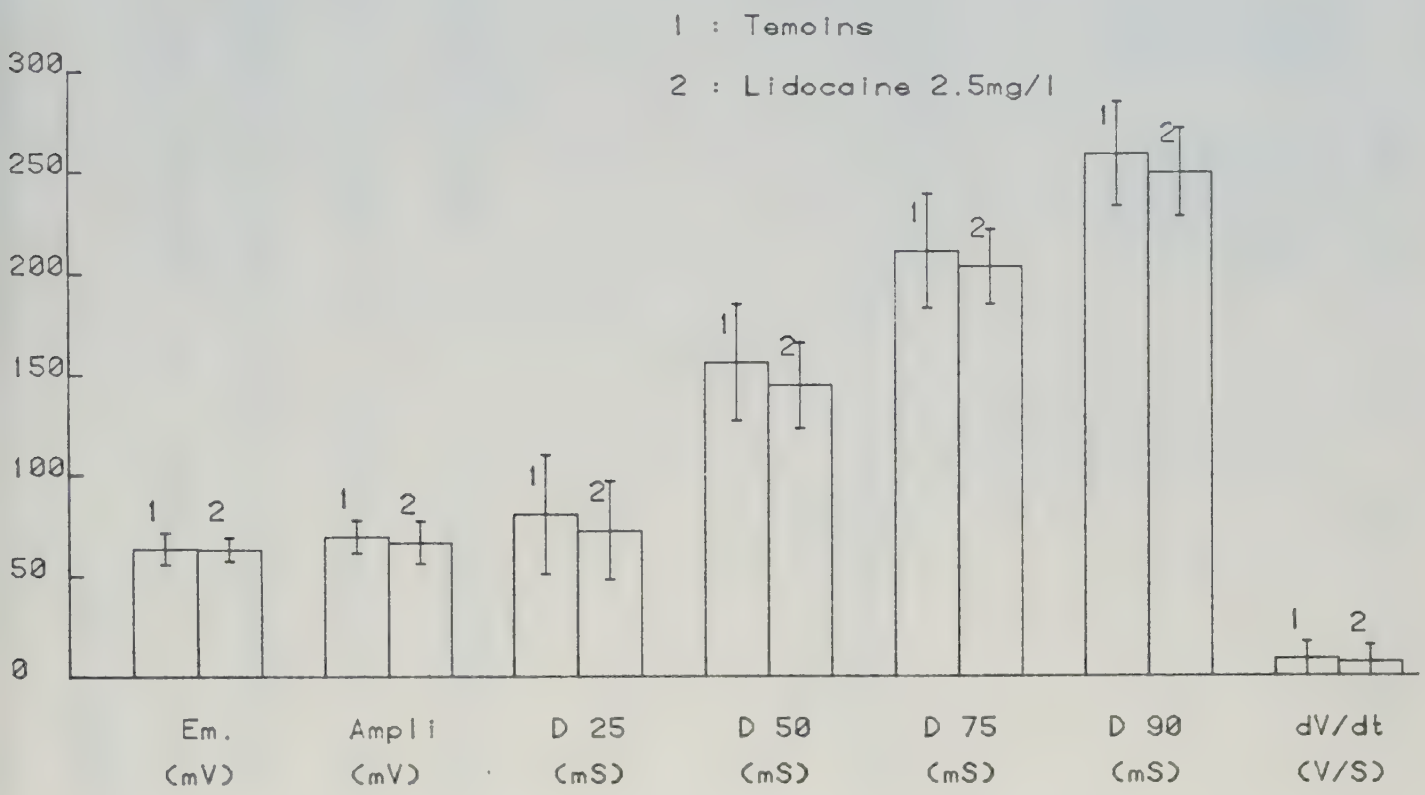


FIGURE 46

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM ET A pH 6.26+0.02

Variation et ecart-type, n=6, test t de Student

(pas de variation statistiquement significative)



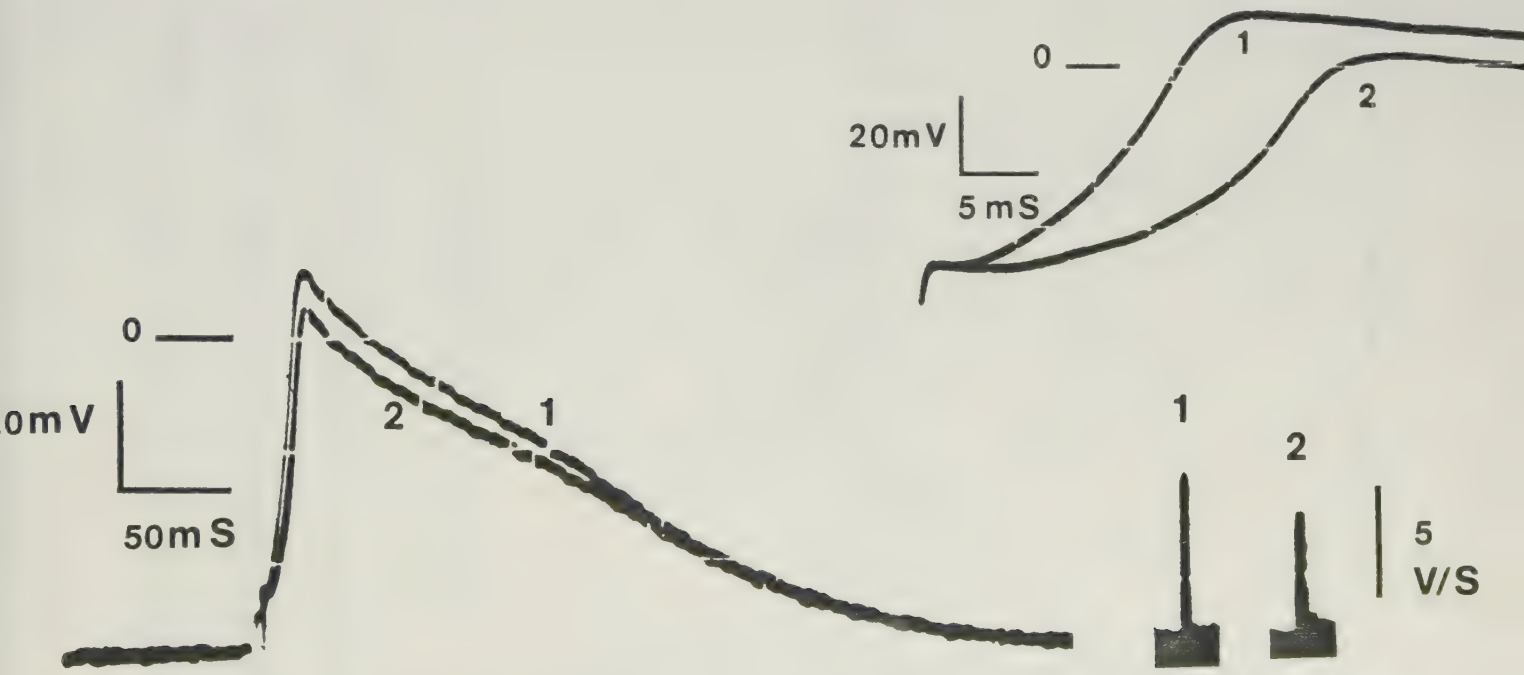
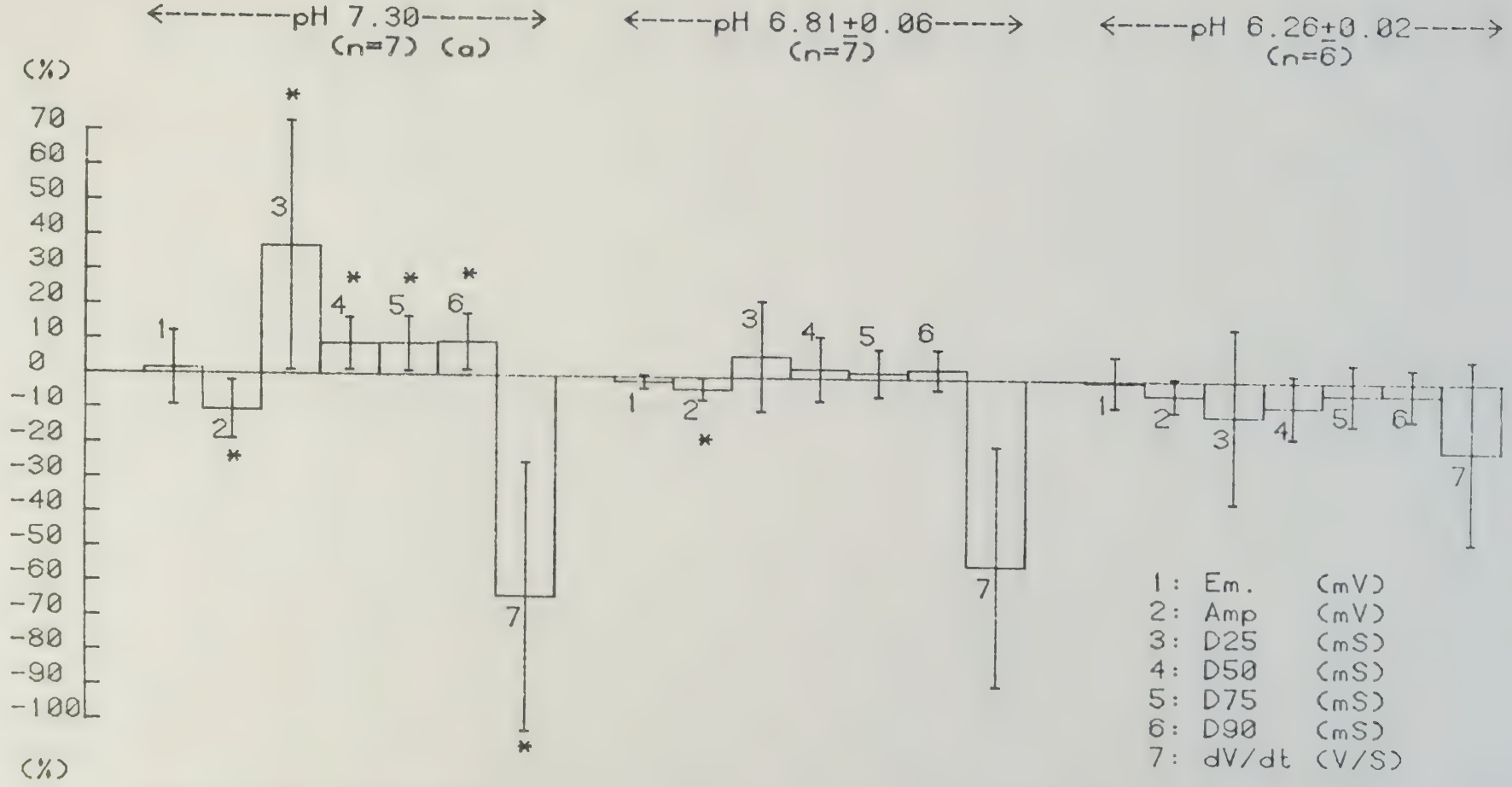


FIGURE 47

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM : INFLUENCE DU pH EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05



(a): 7 experiences ou les durees augmentent sur les 10 realisees

FIGURE 48

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM : INFLUENCE DU pH EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01

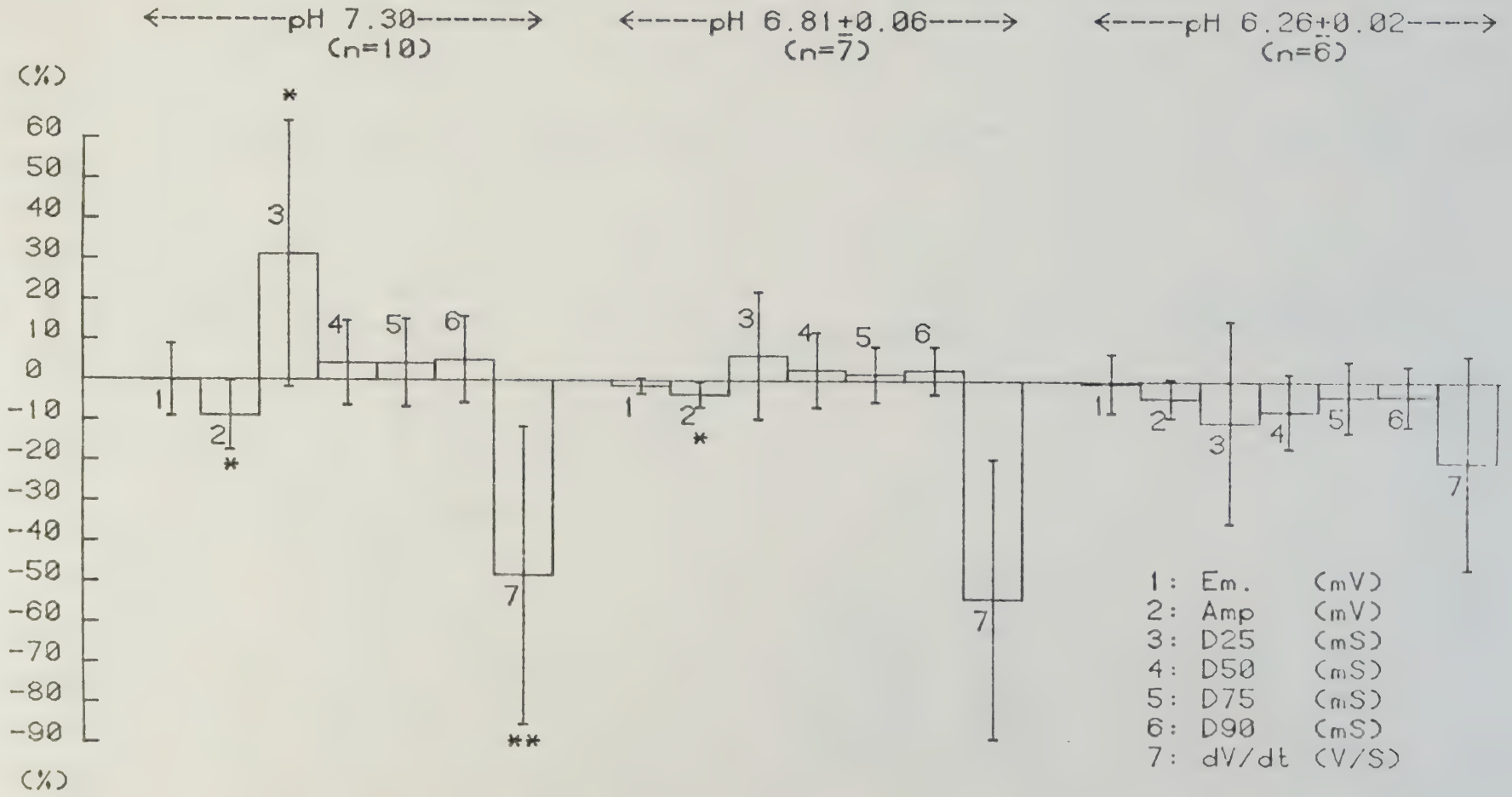


FIGURE 49

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU ACIDE (pH 6.8-6.9): INFLUENCE DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05 *** p<0.001

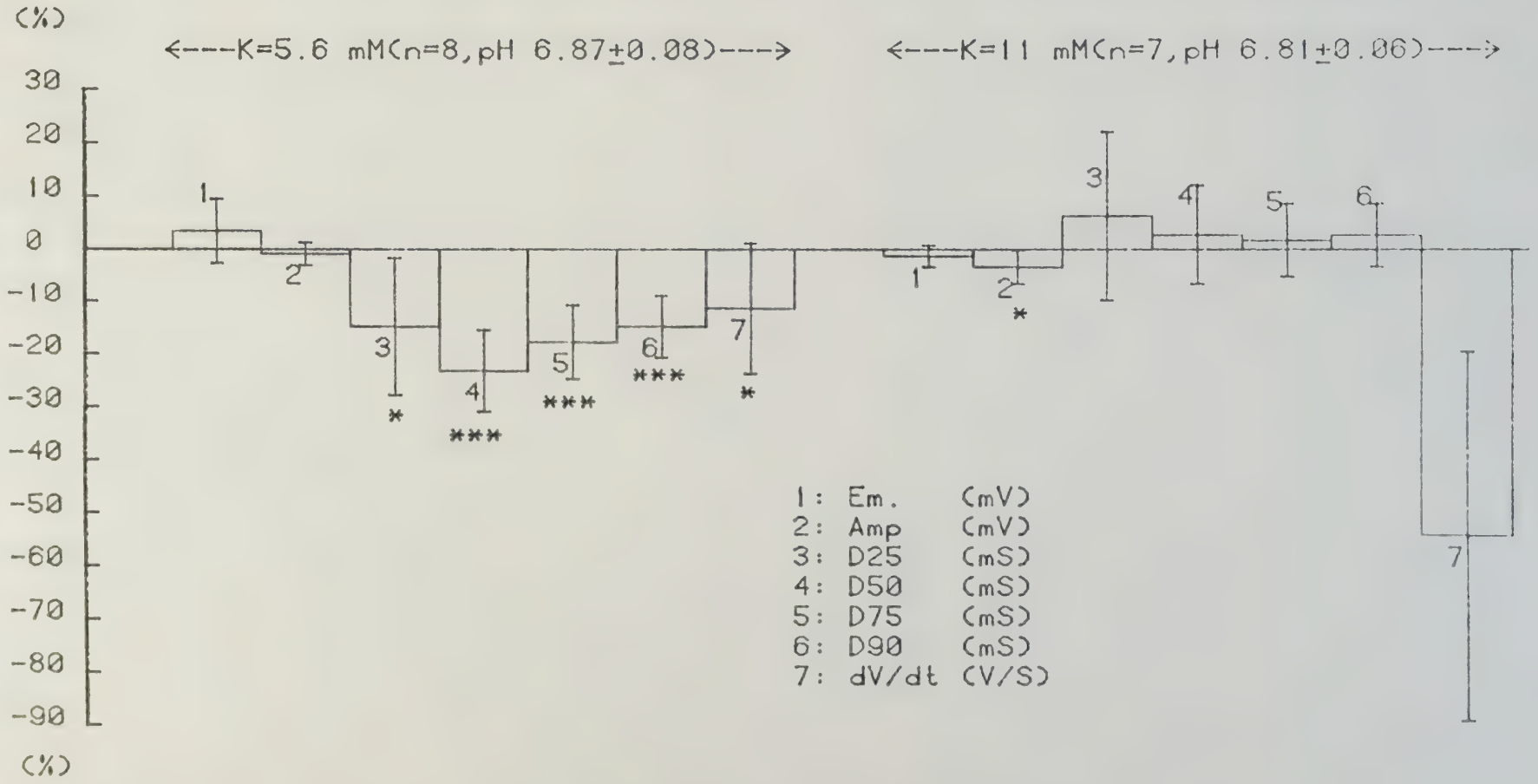
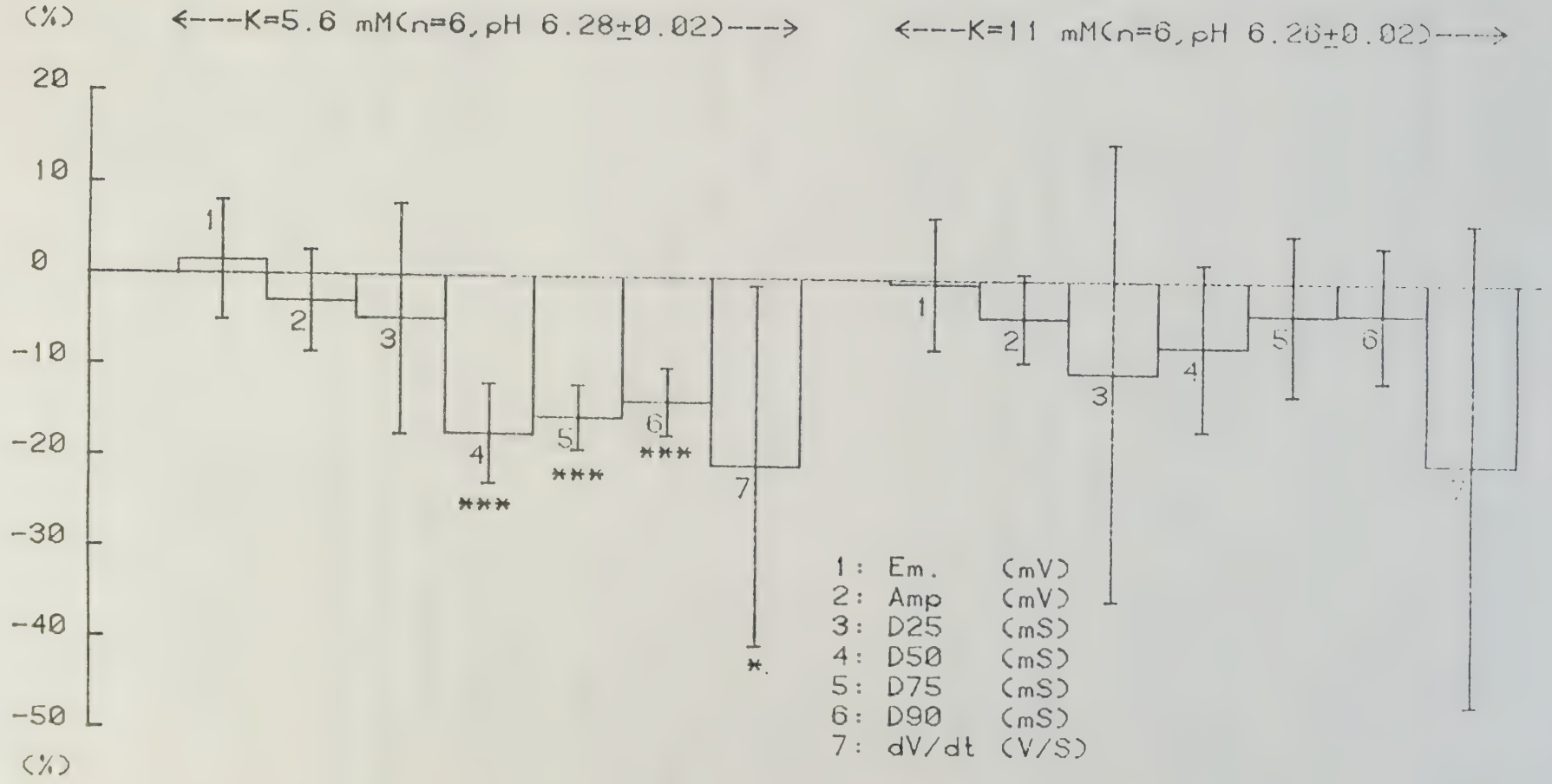


FIGURE 50

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU ACIDE (pH 6.2-6.3): INFLUENCE DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE

Variation en % et ecart-type, test t de Student = $p<0.05$ *** $p<0.001$



C. *EFFET DE LA LIDOCAINE : INFLUENCE DE L'ACIDE LACTIQUE*

1) En milieu potassique 2,7 mM

a) Acide lactique 550 mg/l
(fig. 51, 53 et 60 - tabl. 28)

Alors qu'en milieu sans acide lactique la Lidocaïne diminue dans tous les cas la vitesse de dépolarisation, en présence de de 550 mg/l de lactate, on observe une augmentation significative dans quatre cas sur sept (107 V/s). Dans 2 expériences, la diminution n'excède pas 2 % et dans une seule la variation est comparable à celle enregistrée en absence de lactate. Le sens de la variation n'est pas lié à l'amplitude de la vitesse de dépolarisation avant la perfusion de Lidocaïne.

Ni le potentiel de repos, ni l'amplitude du potentiel d'action ne varient significativement. Cependant, on enregistre le plus souvent une légère hyperpolarisation, 2 mV en moyenne, qui ne peut néanmoins expliquer les augmentations de la vitesse de dépolarisation d'autant plus que dans les 3 cas où elle diminue 2 sont associés à une hyperpolarisation.

Dans tous les cas les durées, aux différents niveaux de repolarisation diminuent mais les variations relatives sont plus faibles qu'en milieu sans acide lactique. Cependant, il faut noter que dans ce dernier cas la moyenne des durées initiales était supérieure à celle mesurée dans les expériences en présence d'acide lactique.

Lorsque les fibres présentent une activité spontanée, celle-ci est ralentie par la Lidocaïne, comme en milieu dépourvu d'acide lactique.

.../...

b) Acide lactique 1 000 mg/l
(fig. 52, 53 et 61 - tabl. 29)

Dans ces conditions, la vitesse de dépolarisation diminue dans tous les cas, mais la variation 108 V/s (- 18 %) est inférieure à celle mesurée en absence d'acide lactique, 150 V/s (- 29 %) ceci pour des valeurs initiales comparables.

En moyenne, on enregistre une légère hyperpolarisation inférieure à 2 mV, qui n'est pas significative en raison de légères dépolarisations observées dans 3 cas sur 6.

Le plateau diminue de 5 mV (- 5 %) en moyenne, moitié moins qu'en absence d'acide lactique.

Les durées diminuent plus qu'en présence de 550 mg/l d'acide lactique mais ces variations restent inférieures à celles mesurées en absence d'acide lactique.

La durée à 25 % de repolarisation n'est pas mesurable en présence de 550 ou 1 000 mg/l d'acide lactique.

D'une façon générale, les diminutions des durées en présence d'acide lactique sont inférieures à celles mesurées en son absence.

En présence d'acide lactique, 1 000 mg/l, les durées initiales sont supérieures à celles mesurées à la concentration de 550 mg/l, ce qui pourrait rendre compte des diminutions supérieures produites par la Lidocaïne en présence de la plus forte concentration d'acide lactique. (voir les augmentations de durées produites par l'acide lactique d'autant plus grandes que la concentration est élevée en milieu à 2,7 mM de potassium).

Les diminutions de durées sont toujours relativement moins importantes en fin de repolarisation.

.../...

2) En milieu potassique 5,6 mM

a) Acide lactique 550 mg/l
(fig. 54, 56 et 60 - tabl. 30)

Qualitativement et quantitativement les effets de la Lidocaïne sont comparables à ceux obtenus en absence d'acide lactique Toutefois, il faut remarquer que la vitesse de dépolarisation est supérieure en présence d'acide lactique et dans ces conditions, la diminution produite par la Lidocaïne est plus importante, - 147 V/s (- 29 %) qu'en absence de lactate, - 80 V/s (- 23 %).

b) Acide lactique 1 000 mg/l
(fig. 55, 56 et 61 - tabl. 31)

La diminution de la vitesse de dépolarisation est encore accrue, - 238 V/s (- 32 %). Le potentiel de repos, l'amplitude du potentiel d'action et le plateau diminuent moins qu'en absence d'acide lactique et les variations ne sont plus significatives. Par contre, les variations des durées sont voisines de celles mesurées en absence d'acide lactique.

Comme en présence de 550 mg/l de lactate, la durée à 25 % de repolarisation n'est pas mesurable dans toutes les expériences.

3) Milieu potassique 11 mM

a) acide lactique 550 mg/l
(fig. 57, 59 et 60 - tabl. 32)

Comme dans les autres expériences en milieu à 11 mM de potassium, le seul effet important de la Lidocaïne est la diminution de la vitesse de dépolarisation, variation comparable à celle observée en absence d'acide lactique.

.../...

Les modifications des durées à 50, 75 et 90 % de repolarisation sont en moyenne faibles et non significatives. Dans 4 cas sur 7 on enregistre des diminutions, alors qu'en absence d'acide lactique, on observe dans la majorité des cas (7/10) des augmentations. Par contre, à 25 % de repolarisation, l'allongement est toujours important.

b) Acide lactique 1 000 mg/l
(fig. 58, 59 et 61 - tabl. 33)

Dans ces conditions, la diminution de la vitesse de dépolarisation (- 47 %) est relativement moins importante que précédemment (- 63 %), alors que les valeurs initiales sont plus élevées.

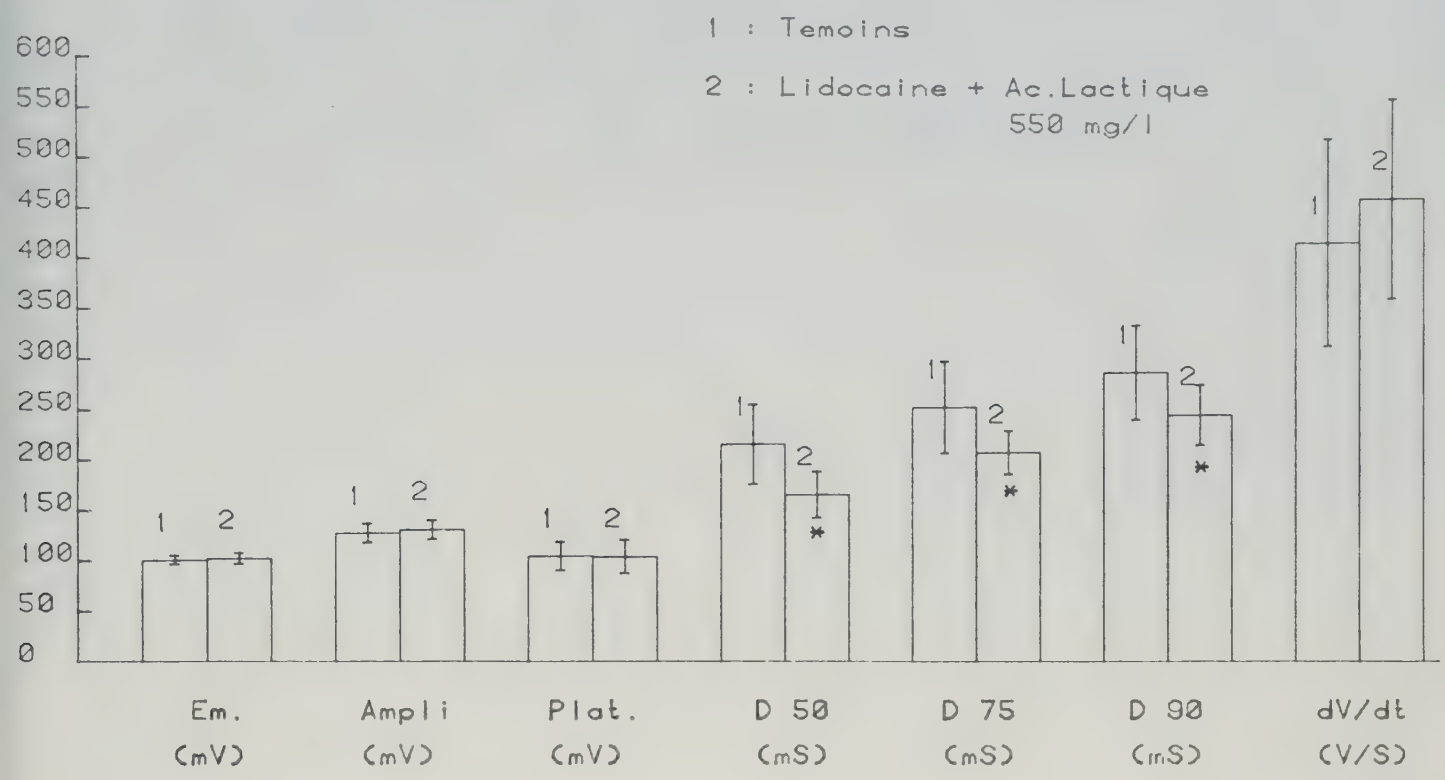
Les augmentations de durée à 25 % de repolarisation sont toujours importantes. Par contre, on enregistre dans 6 cas sur 7 des diminutions des durées à 50, 75 et 90 % de repolarisation, la diminution moyenne des deux derniers paramètres, 13 ms (- 8et - 9 %) étant significative statistiquement.

.../...

FIGURE 51

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l : POTASSIUM 2.7 mM

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student * p<0.05



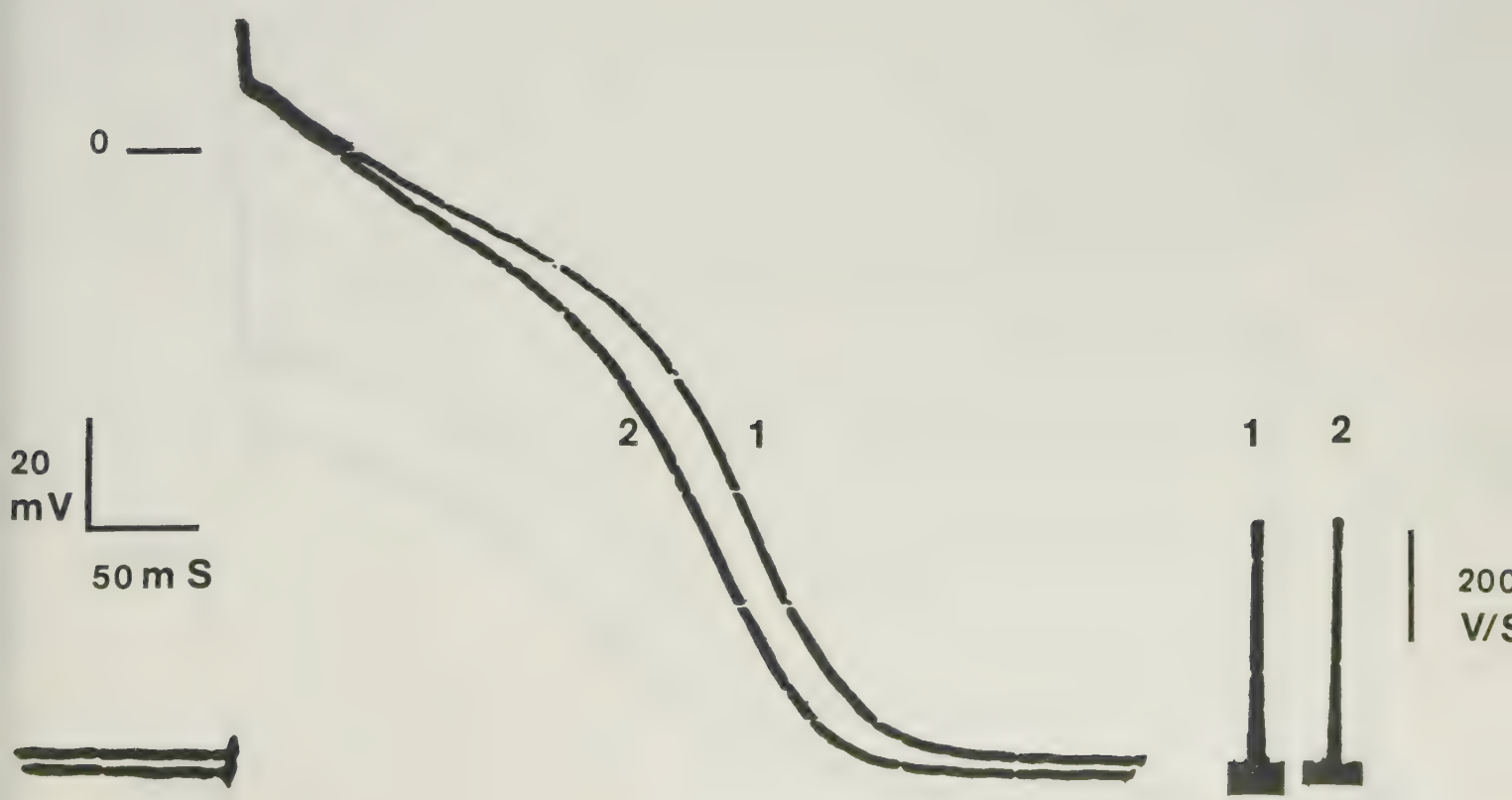
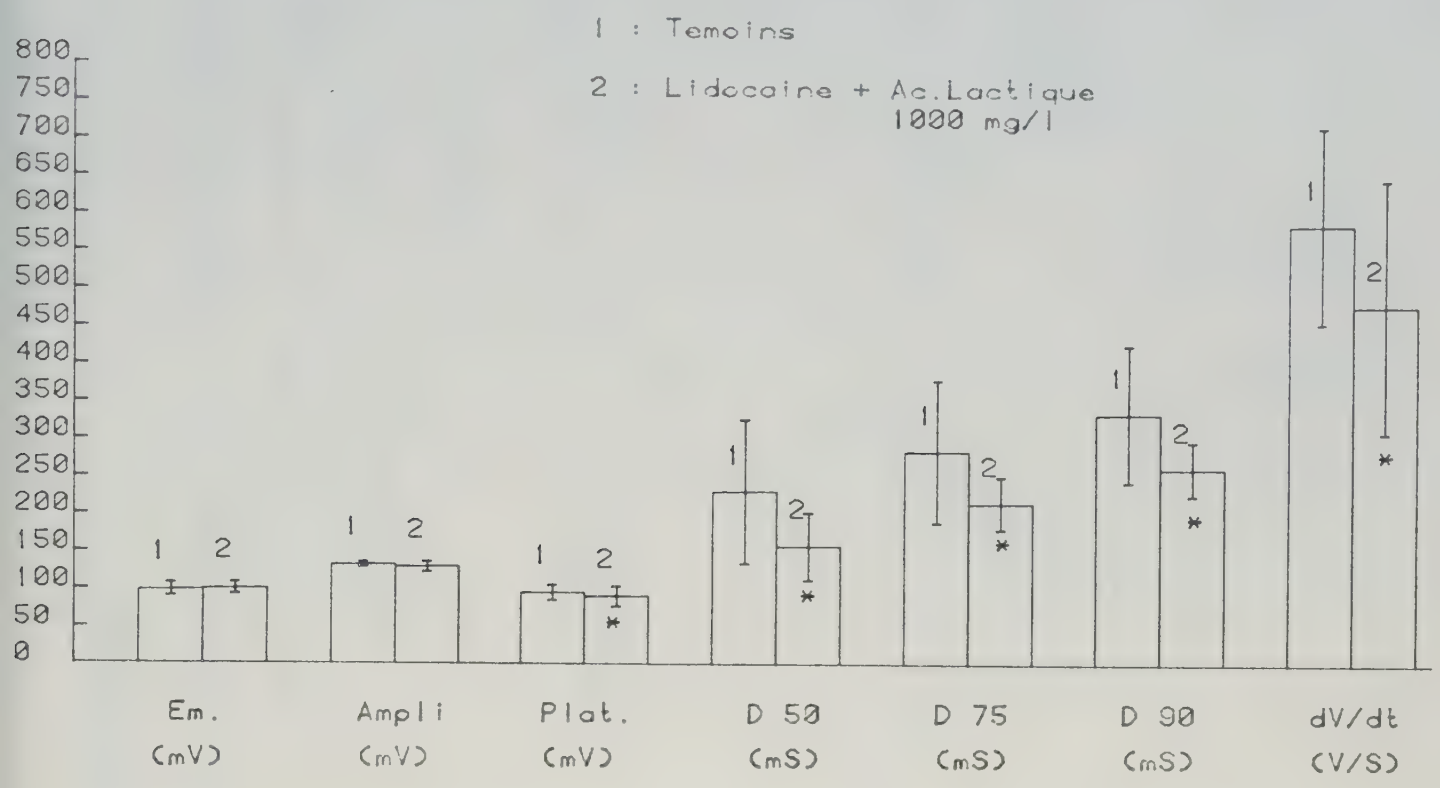


FIGURE 52

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l : POTASSIUM 2.7 mM

Variation et ecart-type, n=6, test t de Student * p<0.05



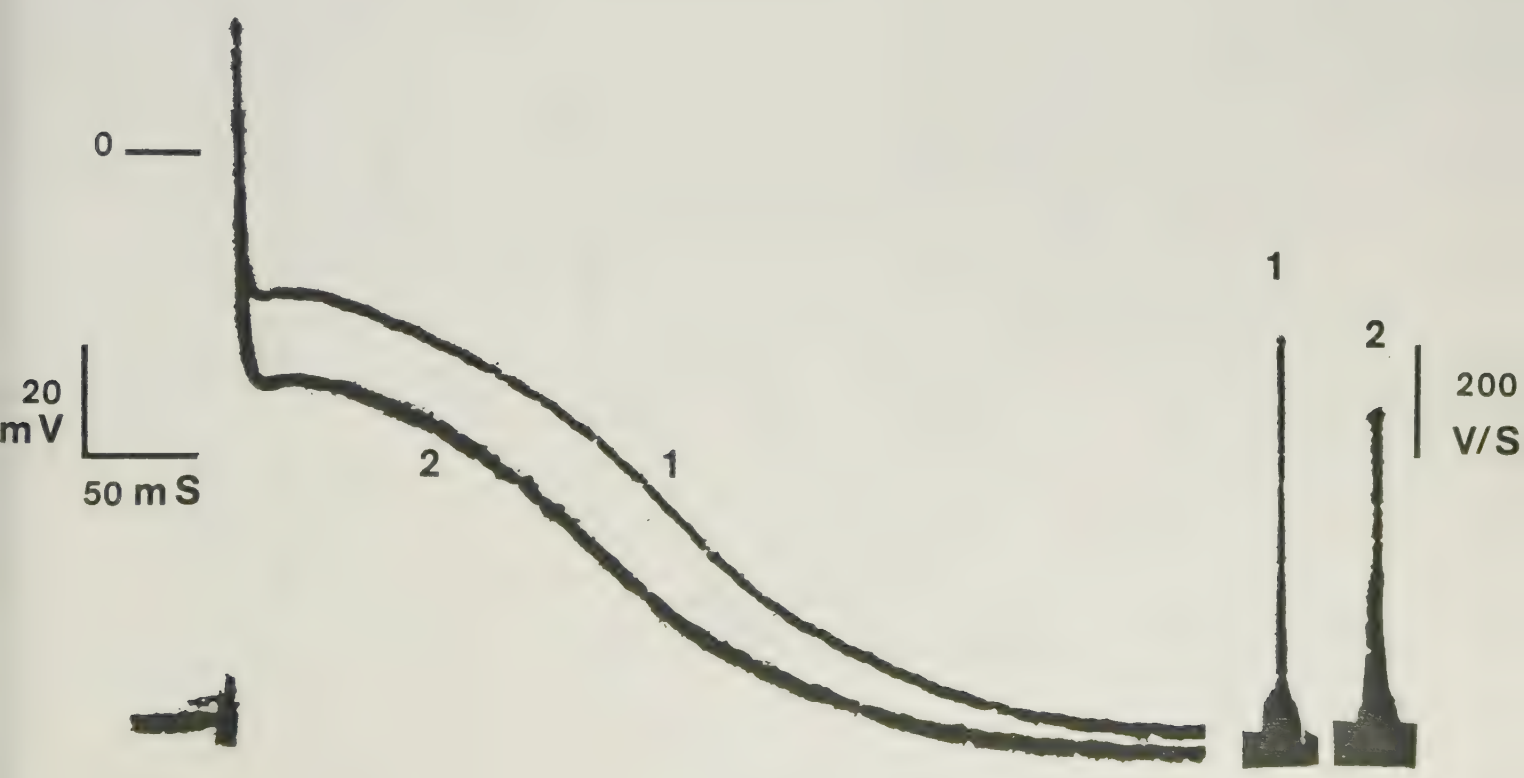


FIGURE 53

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM: INFLUENCE DE L'ACIDE LACTIQUE (en mg/l)

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05

** p<0.01

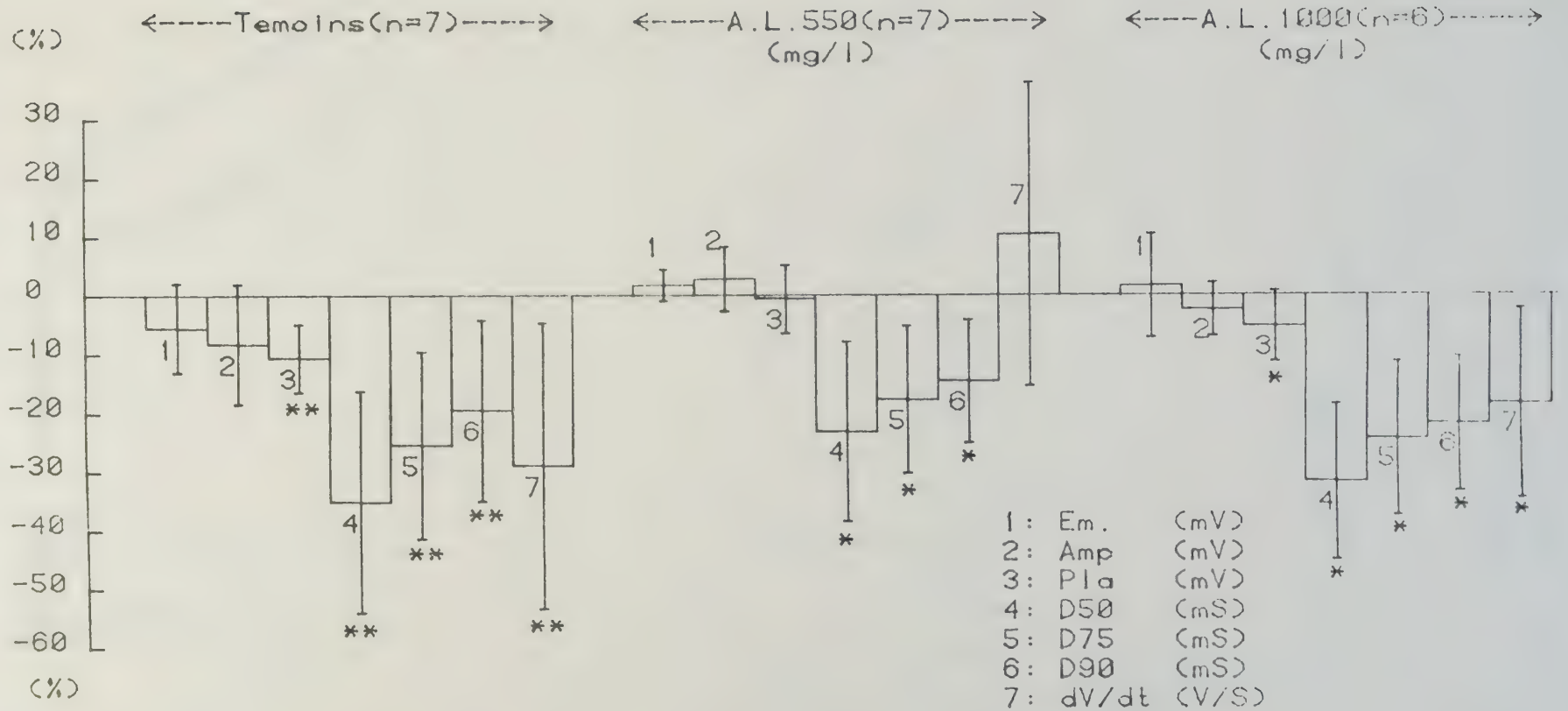
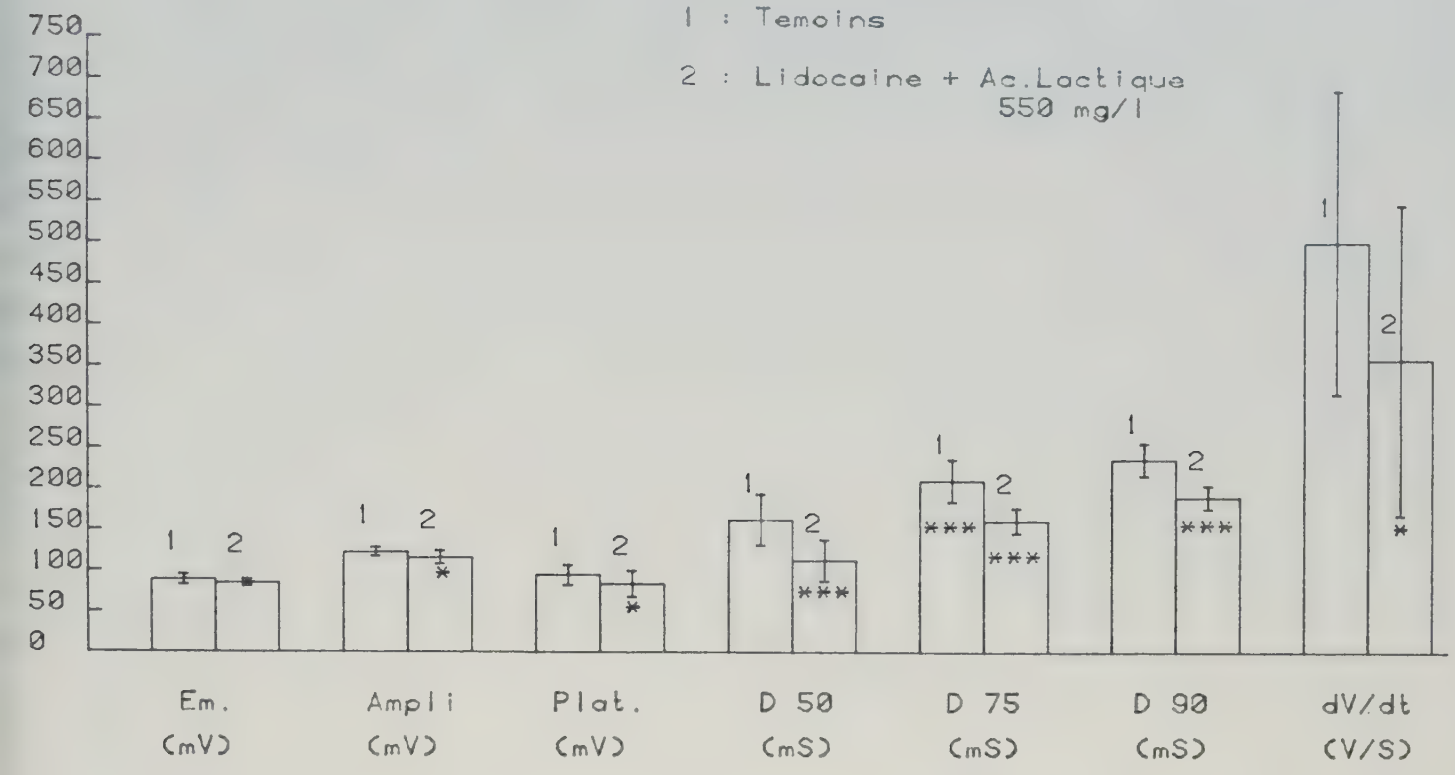


FIGURE 54

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l : POTASSIUM 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student * p<0.05 *** p<0.001



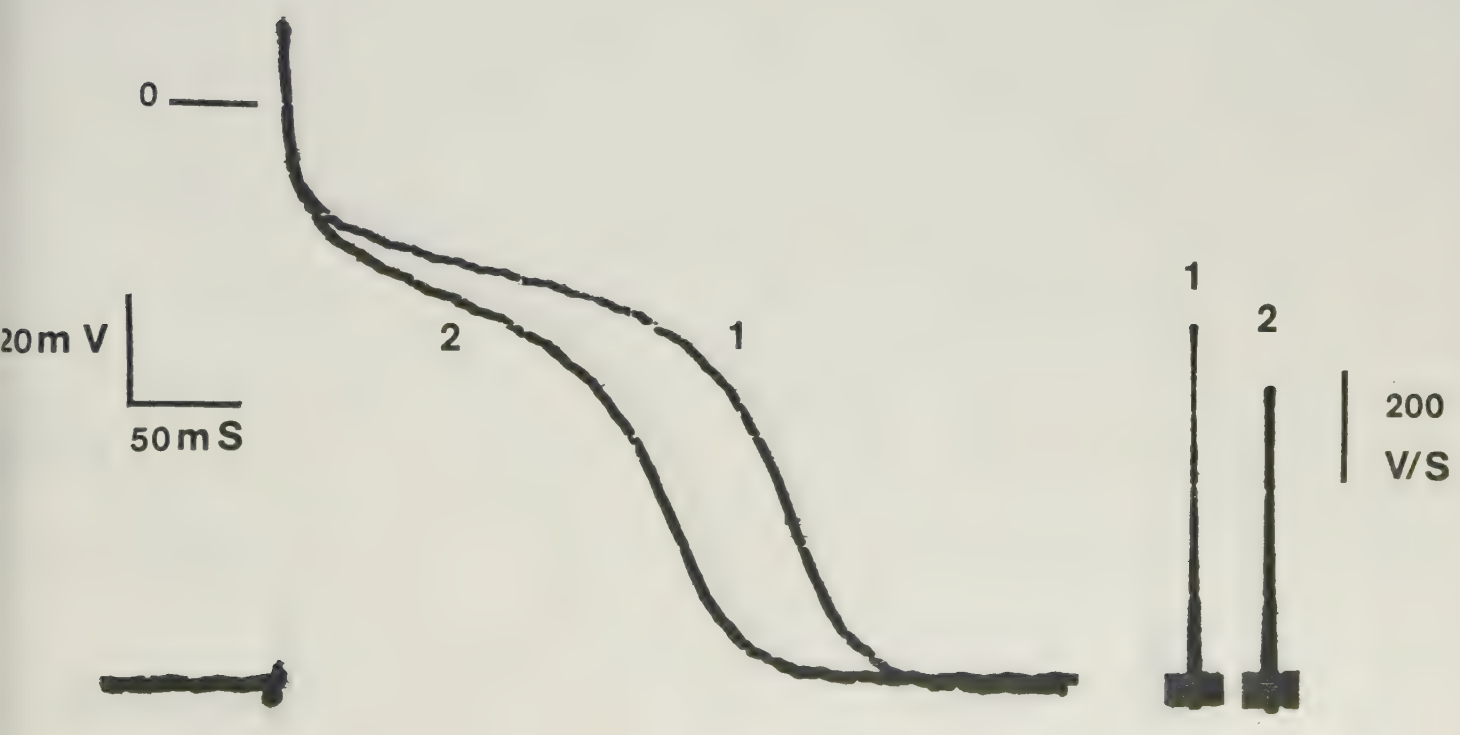
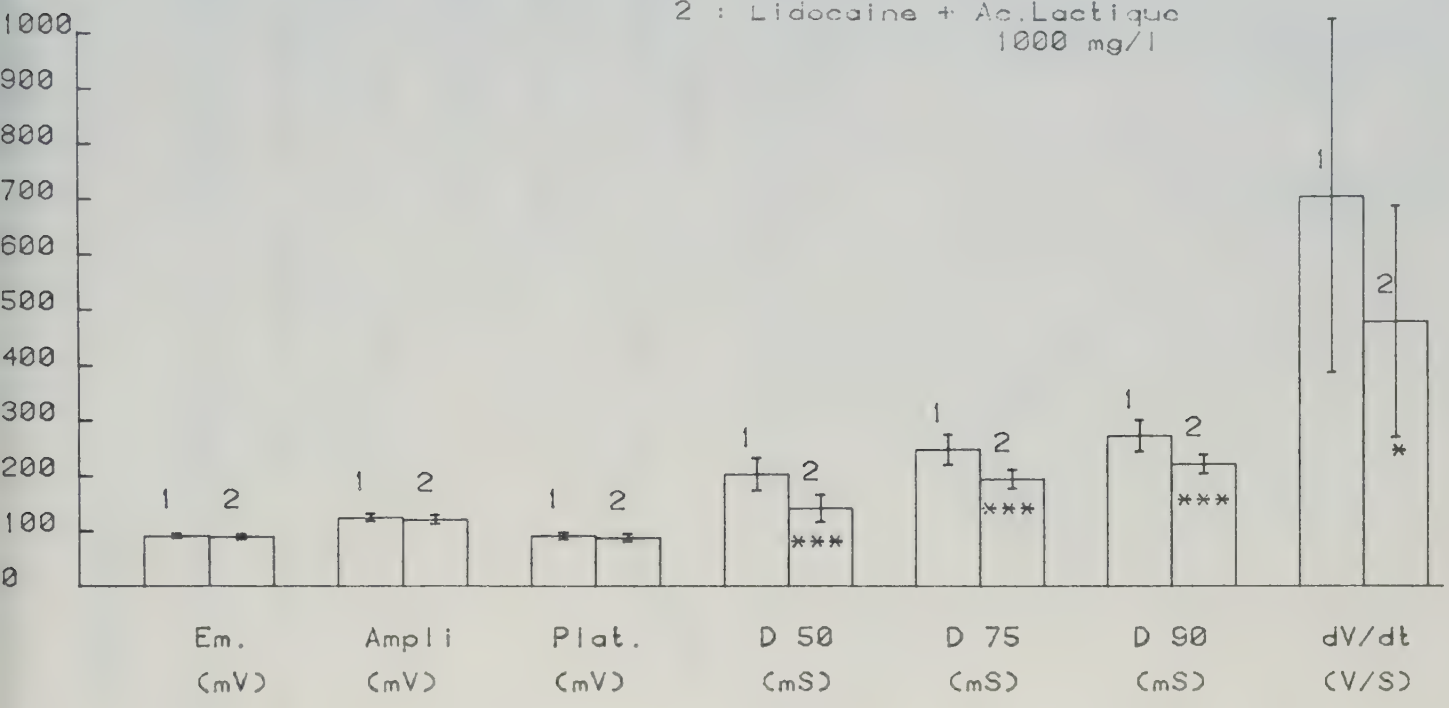


FIGURE 55

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l : POTASSIUM 5.6 mM

Variation et ecart-type, n=8, test t de Student * p<0.05 *** p<0.001



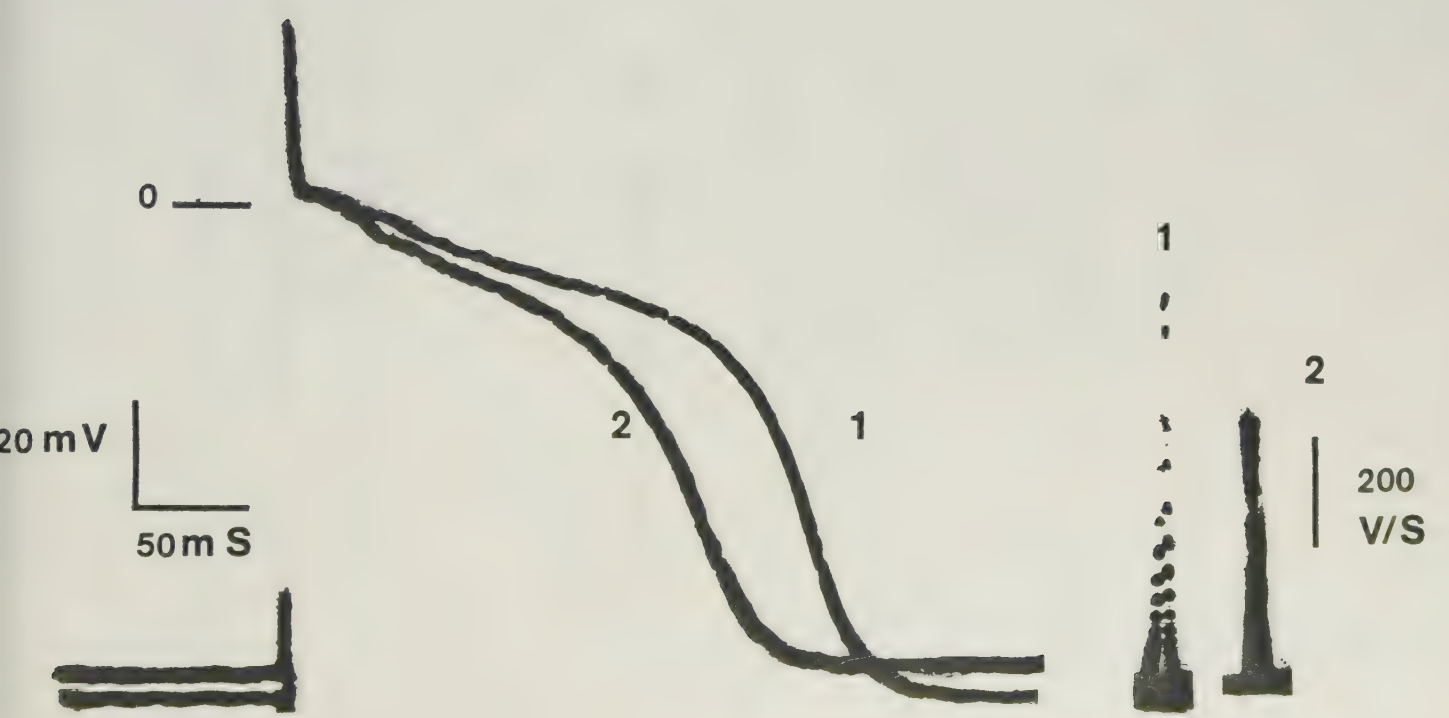


FIGURE 56

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM: INFLUENCE DE L'ACIDE LACTIQUE

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

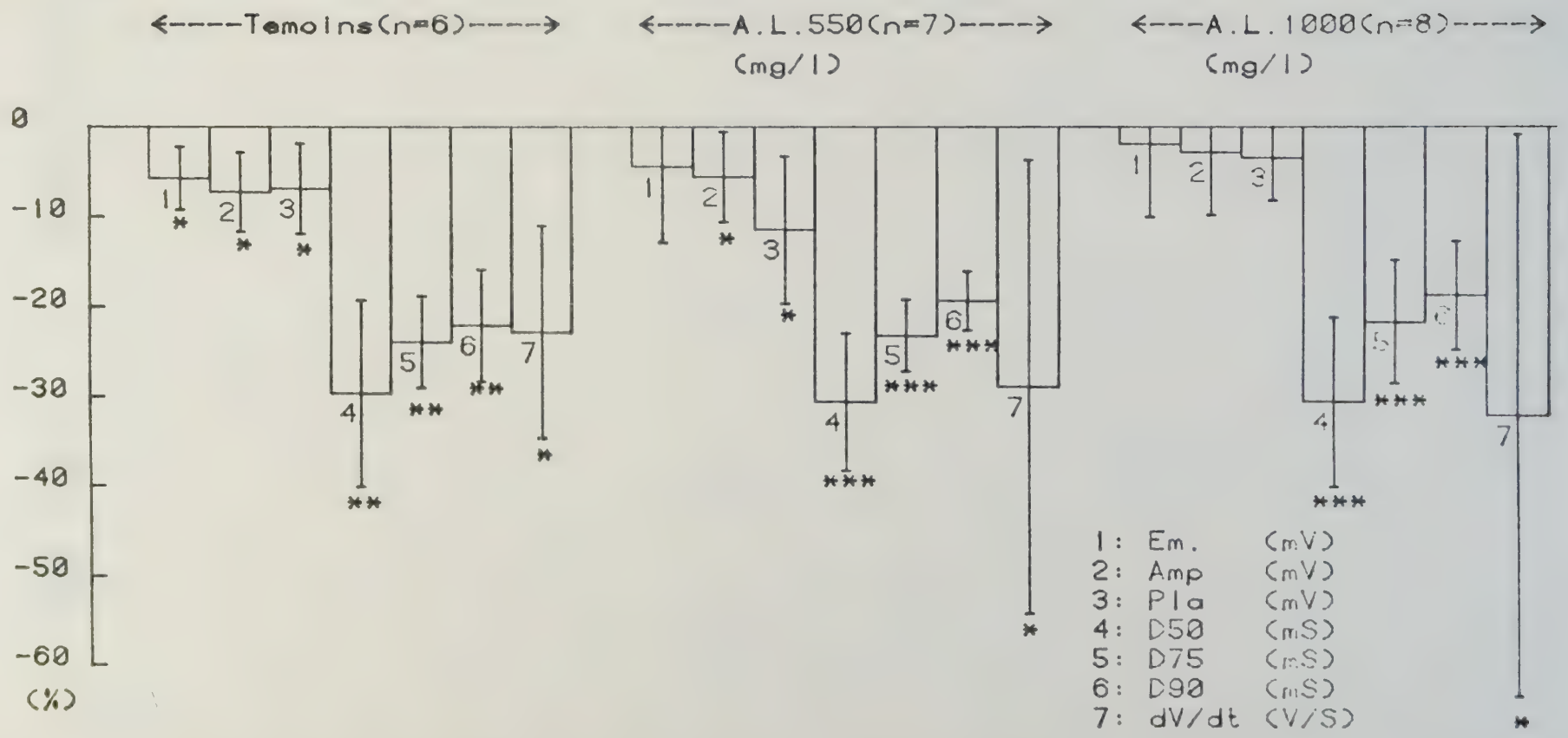
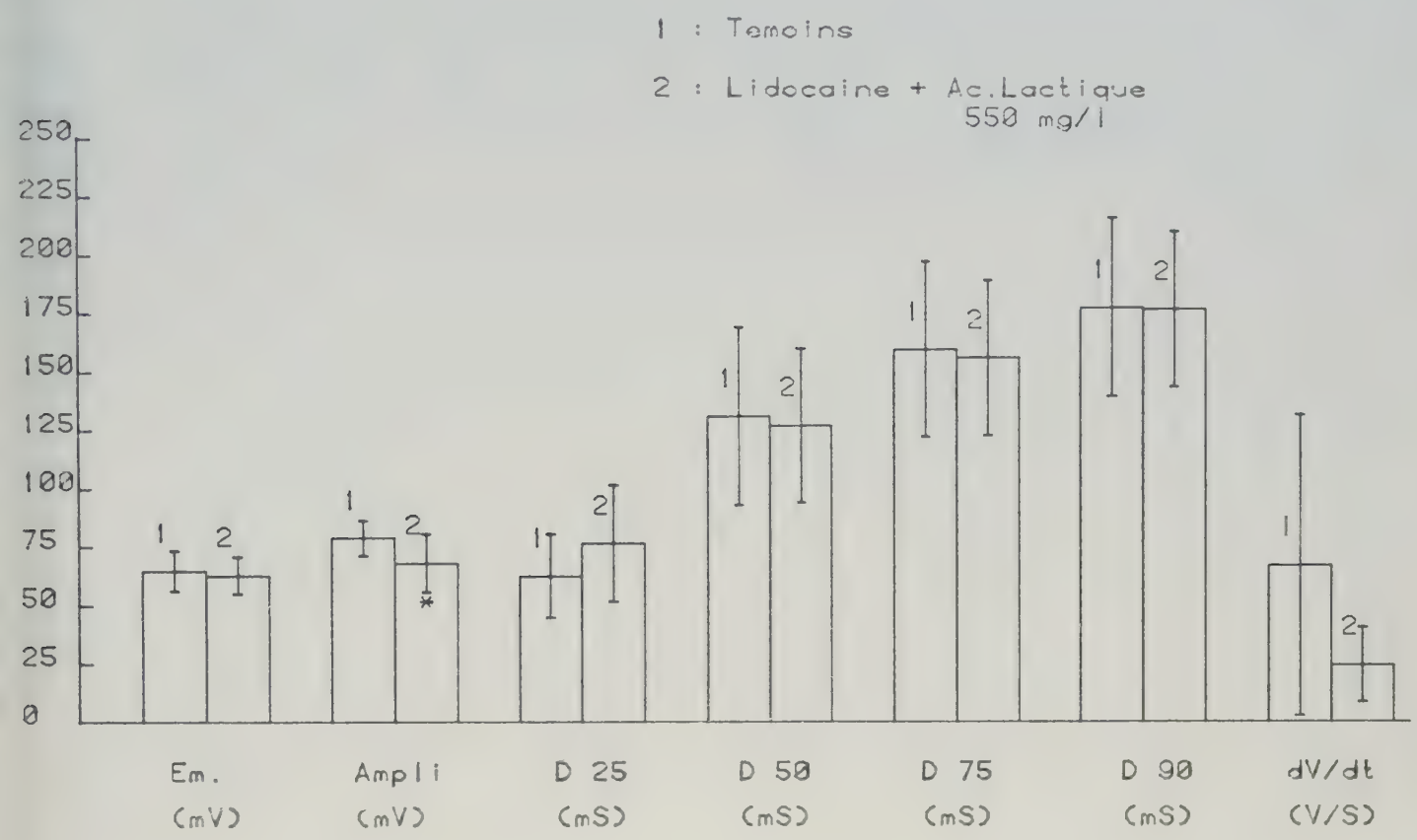


FIGURE 57

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l:POTASSIUM 11 mM

Variation et ecart-type,n=7,test t de Student * p<0.05



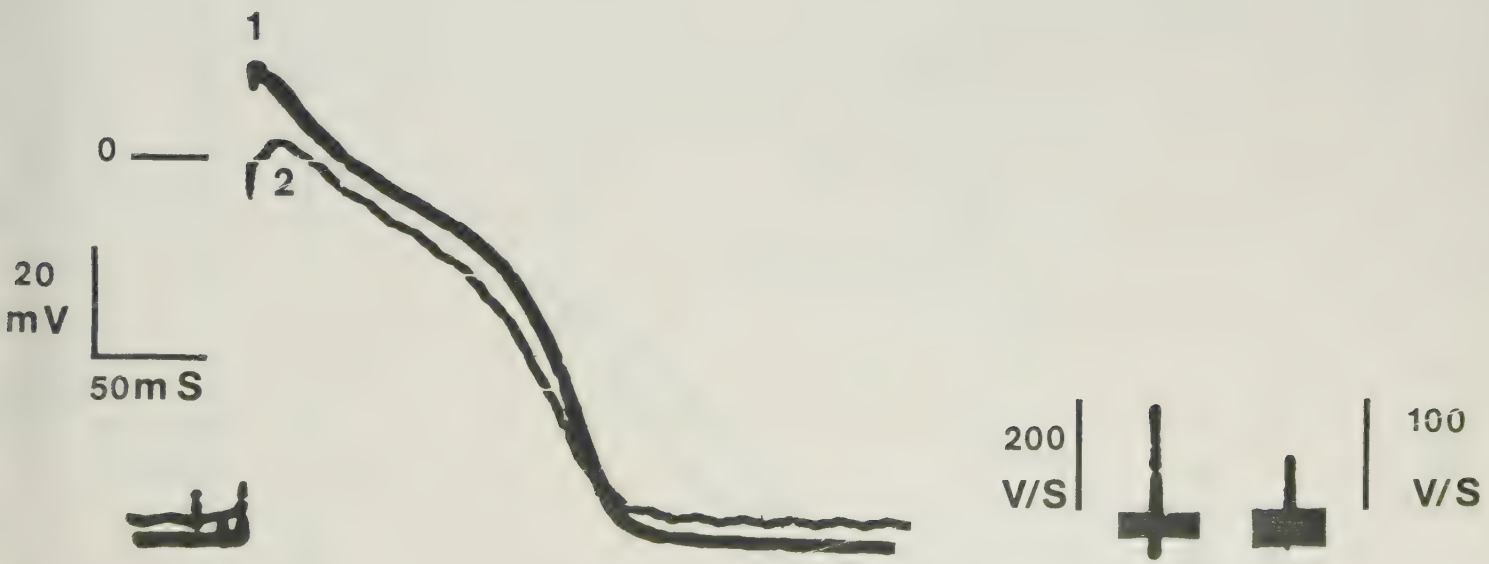
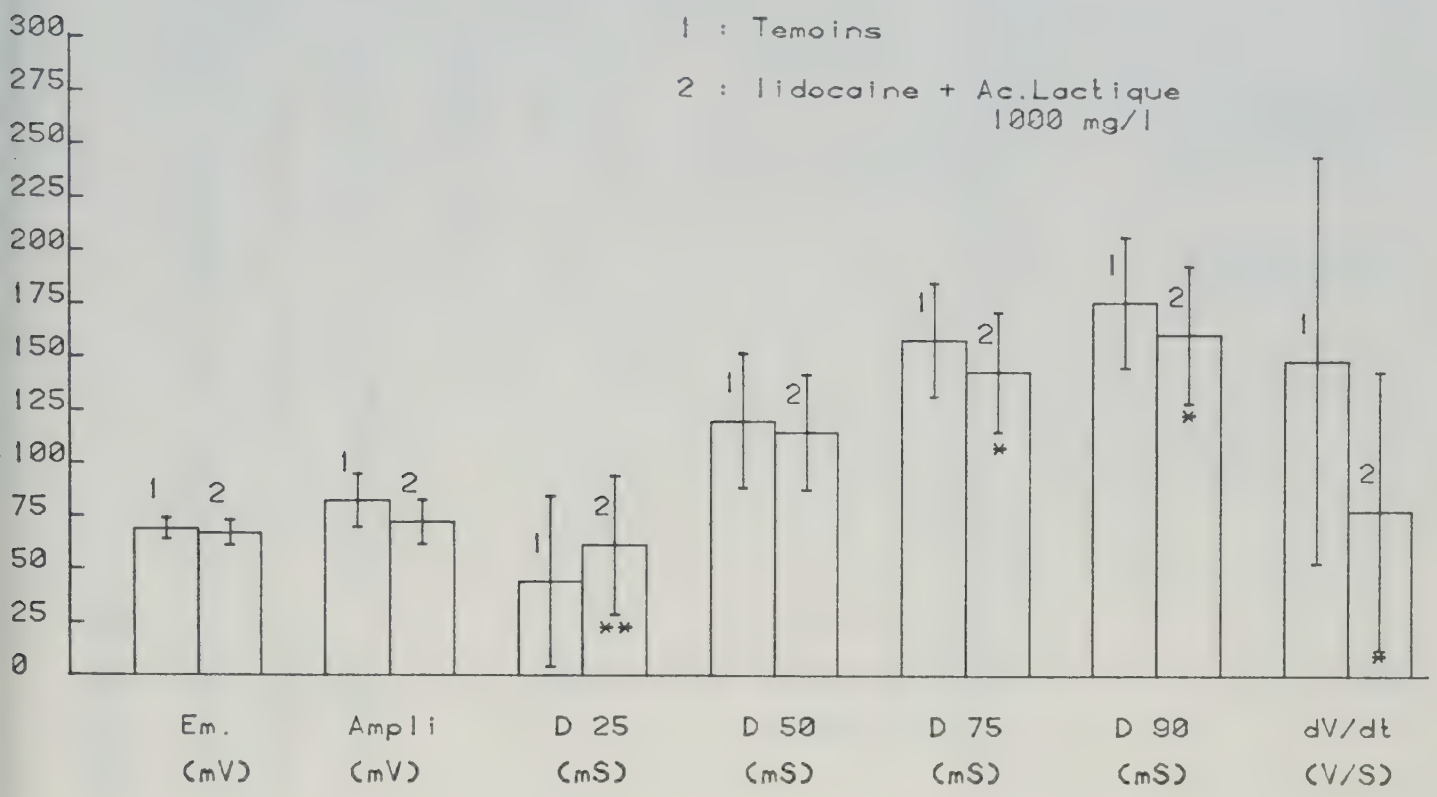


FIGURE 58

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l : POTASSIUM 11 mM

Variation et ecart-type, n=7, test t de Student * p<0.05 ** p<0.01



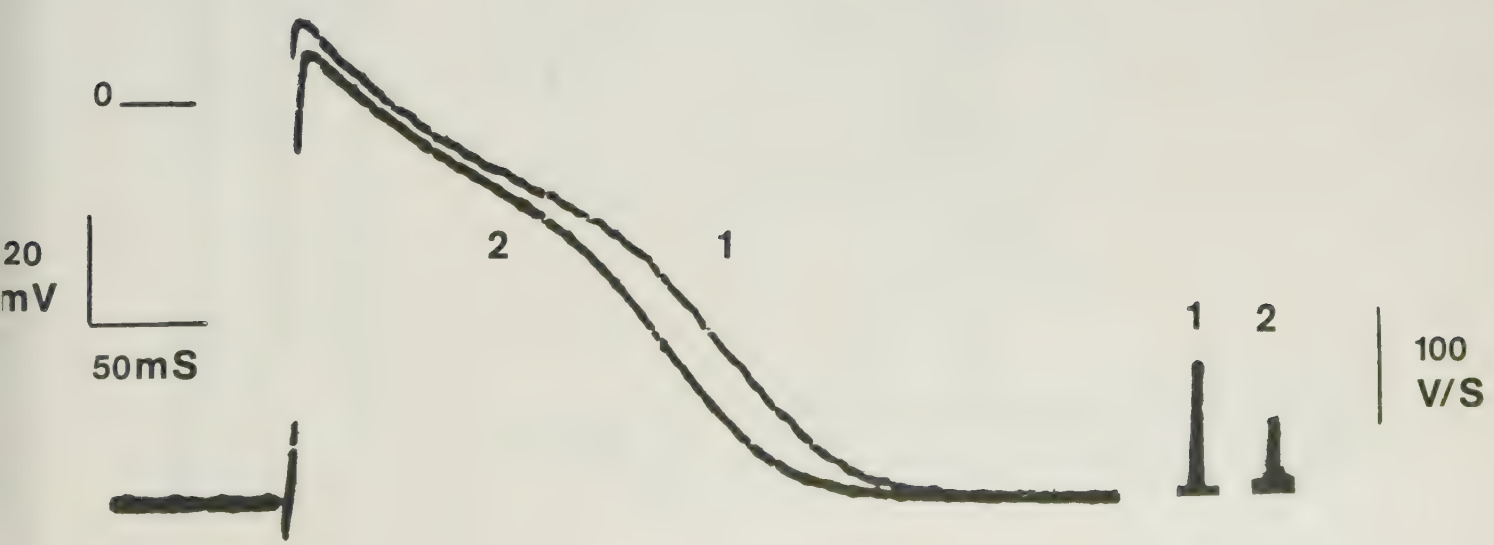


FIGURE 59

EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM: INFLUENCE DE L'ACIDE LACTIQUE (en mg/l)

Variation en % et ecart-type, test t de Student * p<0.05

** p<0.01

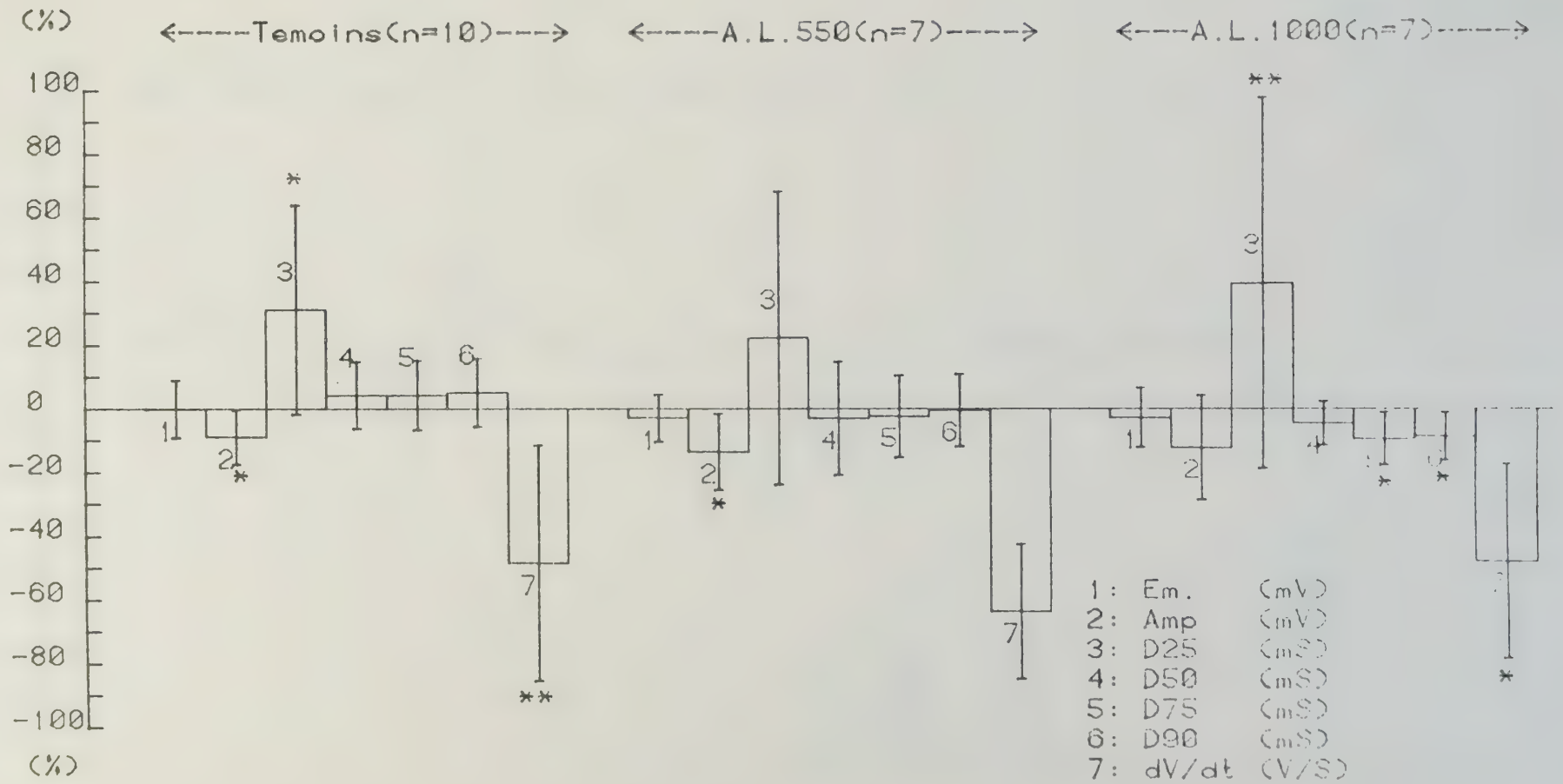


FIGURE 60

EFFETS DE LA LIDOCAINE SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l : INFLUENCE DU POTASSIUM

Variation en % et ecart-type, test t de Student

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001

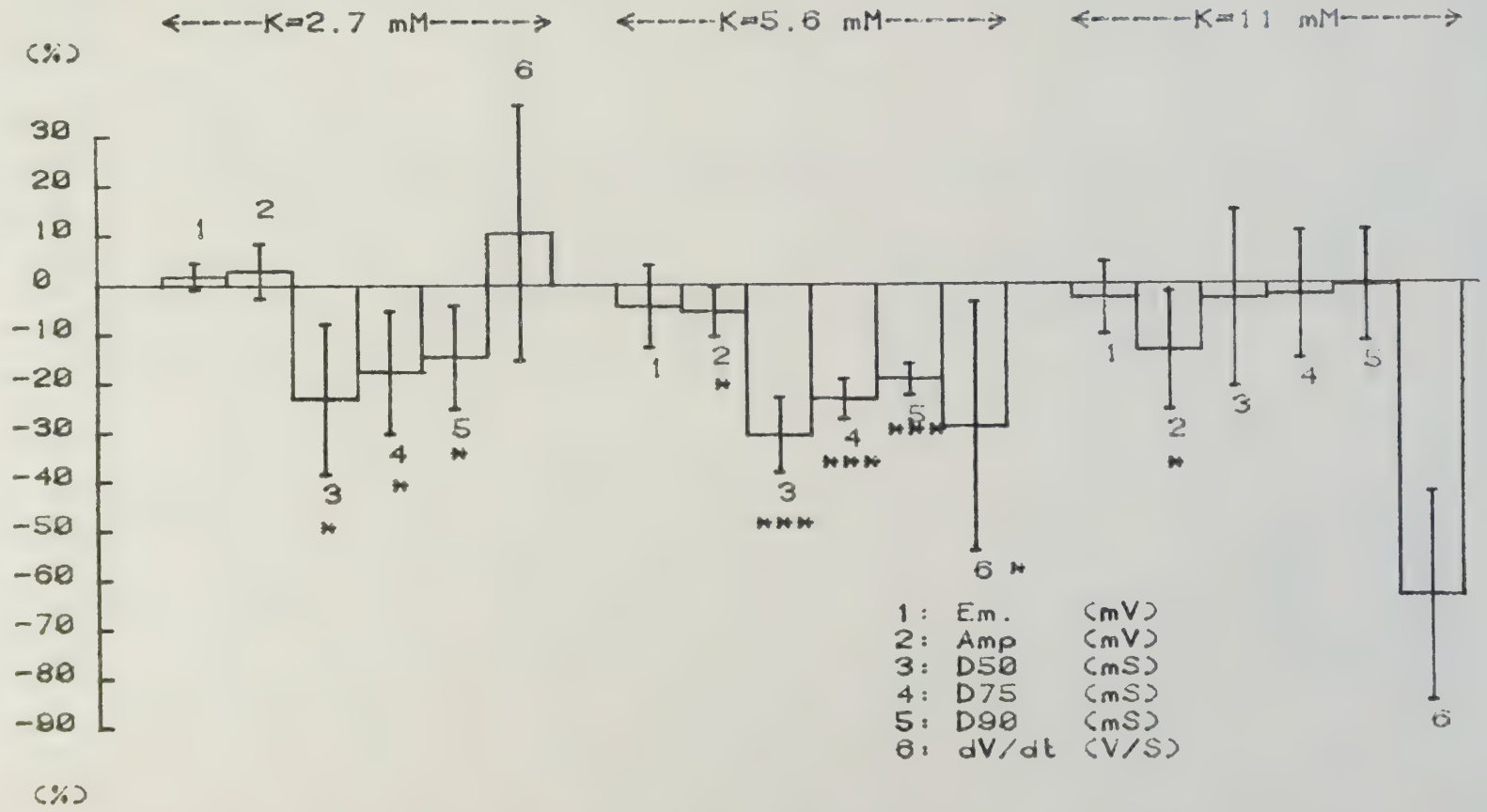


FIGURE 61

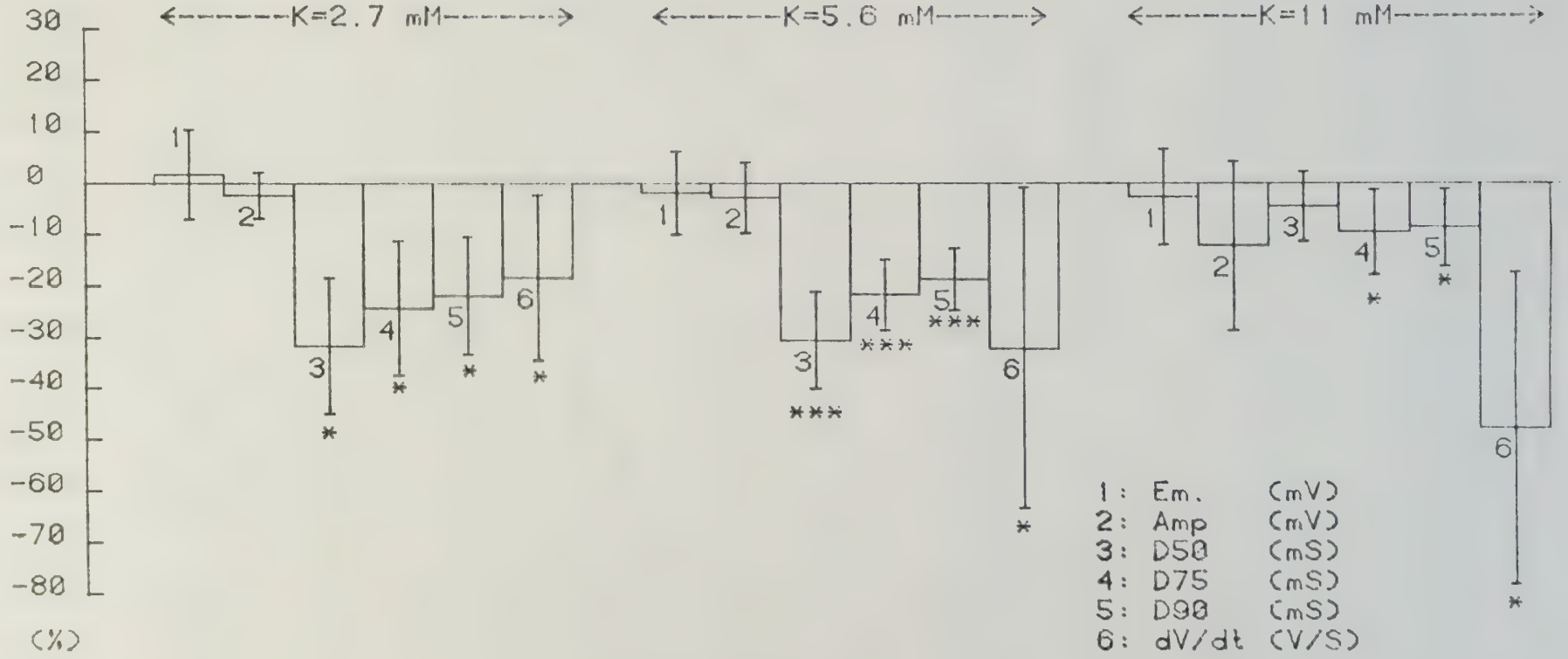
EFFETS DE LA LIDOCAINE, 2.5 mg/l, SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l : INFLUENCE DU POTASSIUM

Variation en % et ecart-type, test t de Student

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001



III. ÉTUDE STATISTIQUE DES INTERACTIONS ENTRE POTASSIUM, pH, ACIDE LACTIQUE ET LIDOCAÏNE (*)

L'analyse de variance à trois facteurs dont un à mesures répétées donne les résultats suivants :

A. *INTERACTION DU POTASSIUM ET DU PH*

Les variations du potentiel de repos dépendent à la fois des concentrations du potassium et du pH. Il y a additivité des effets.

Les variations d'amplitude dépendent du pH.

Les variations de la vitesse de dépolarisation dépendent de la concentration potassique uniquement.

Les variations de durée à 50, 75 et 90 % de repolarisation résultent d'une interaction entre le pH et la concentration de potassium.

.../...

(*) *La durée à 25 % de repolarisation n'est pas prise en compte dans cette étude puisqu'elle n'est pas mesurable dans toutes les expériences.*

De même, les variations du plateau ne sont pas analysées car en milieu à 11 mM de potassium, il se confond avec l'amplitude totale du potentiel d'action.

B. *INTERACTION DU POTASSIUM ET DE L'ACIDE LACTIQUE*

Les variations du potentiel de repos, de l'amplitude du potentiel d'action et de la vitesse de dépolarisation dépendent uniquement de la concentration d'acide lactique.

La variation de la durée à 50 % de repolarisation dépend de la concentration de potassium.

La variation de la durée à 75 % de repolarisation dépend de la concentration d'acide lactique.

Il y a interaction entre l'acide lactique et le potassium sur les variations de la durée à 90 % de repolarisation.

C. *INTERACTION DU PH ET DU POTASSIUM SUR LES EFFETS DE LA LIDOCAINE*

Les variations d'amplitude dépendent uniquement du pH.

Les variations de durée à 90 % de repolarisation et de la vitesse de dépolarisation dépendent uniquement de la concentration de potassium.

Il y a interaction entre le pH et le potassium sur les variations du potentiel de repos et des durées à 50 et 75 % de repolarisation.

D. *INTERACTION DU POTASSIUM ET DE L'ACIDE LACTIQUE SUR LES EFFETS DE LA LIDOCAINE*

Les variations du potentiel de repos sont indépendantes du potassium et de l'acide lactique.

.../...

Les variations des durées à 50, 75 et 90 % de repolarisation et de la vitesse de dépolarisation dépendent uniquement de la concentration de potassium.

Il y a interaction entre potassium et acide lactique sur les variations de l'amplitude du potentiel d'action.

.../...

DISCUSSION

I. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM, DE LA DIMINUTION DU pH ET DES CONCENTRATIONS CROISSANTES D'ACIDE LACTIQUE

A. *AUGMENTATION DE LA CONCENTRATION POTASSIQUE EXTRACELLULAIRE*

Les effets de l'augmentation de la concentration potassique sur les caractéristiques du potentiel d'action cardiaque ont été décrits depuis longtemps (WEIDMAN S. 1955), (CORABOEUF E. et OTSUKA M. 1956). Le potentiel de repos diminue, ainsi que la durée et la vitesse de dépolarisation. La dépolarisation est due à la diminution du potentiel d'équilibre du potassium quand la concentration externe augmente alors que la concentration interne ne varie pas significativement. Ceci a été démontré dans le cas des fibres de Purkinje de chien (MIURA D. 1976) pour des variations de 2 à 16 mM du potassium extracellulaire et aussi dans le cas des fibres de mouton (WIEDERHOLT M. et coll., 1980) pour des variations de 2 à 10 mM.

La diminution de la vitesse de dépolarisation apparaît comme un effet secondaire de la dépolarisation, puisque en présence de concentrations élevées de potassium, 13,5 mM, si la membrane est électriquement repolarisée, la vitesse de dépolarisation des potentiels d'action est identique à celles mesurées en milieu à 2,7 mM de potassium (WEIDMAN S. 1955). Cependant, sur le muscle papillaire de cobaye, KISHIDA H. et coll. (1979) mettent en évidence que la diminution de la vitesse de dépolarisation n'est pas seulement dépendante du potentiel membranaire.

.../...

Elle est toujours supérieure pour des dépolarisations obtenues par augmentation du potassium extracellulaire par rapport à des dépolarisations équivalentes obtenues électriquement. Cet effet se manifeste pour des concentrations de potassium égales ou supérieures à 11,5 mM et s'accroît avec l'augmentation de la concentration de potassium.

Les résultats que nous obtenons en augmentant de 2,7 à 5,6 mM la concentration de potassium semblent conformes à l'hypothèse de KISHIDA H. et coll. (1979). Ils ne font pas apparaître un effet propre du potassium sur la diminution de la vitesse de dépolarisation.

Par contre, en milieu à 11 mM de potassium, certaines fibres, ayant un potentiel de repos comparable (- 80, - 85 mV) à celui de préparations en milieu à 5,6 mM, ont toujours une vitesse de dépolarisation très inférieure. Ce résultat est conforme à ceux de KISHIDA H. et coll. (1979) qui proposent comme mécanisme d'action, soit une diminution du nombre des canaux sodiques, donc une baisse de la conductance maximale, $\bar{g}$ Na, soit une altération des cinétiques d'activation et d'inactivation du canal sodique rapide.

Pour l'ensemble des fibres perfusées en milieu à 11 mM de potassium, on constate une très grande dispersion des valeurs du potentiel de repos et de la vitesse de dépolarisation. De plus, ces deux paramètres ne peuvent plus être mis en relation l'un avec l'autre selon une courbe de WEIDMAN S. En effet, certaines fibres ont un potentiel membranaire voisin de - 80 mV et une dV/dt inférieure à 20 V/s, alors que d'autres, beaucoup plus dépolarisées, vers - 60 mV, conservent une vitesse de dépolarisation supérieure à 100 V/s.

.../...

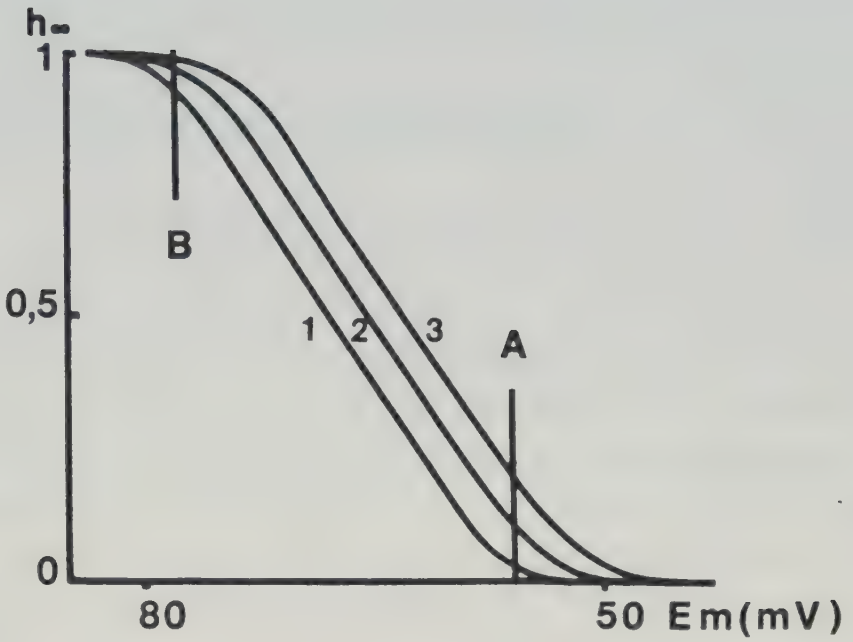
La grande variation des dépolarisations pourrait refléter la participation des pompes Na^+/K^+ dans le maintien du potentiel de repos. Cette action électrogène des pompes a été montrée par Mc DONALD T.F. et Mc LEOD D.P. (1971) sur des muscles papillaires de cobayes soumis à de brèves périodes d'anoxie pendant lesquelles les cellules perdent du potassium et se trouvent ainsi dans un milieu enrichi en potassium, ce qui active les pompes. L'anoxie est suffisamment courte pour qu'il n'y ait pas d'effet métabolique bloquant l'activité des pompes Na^+/K^+. DAUT J. et RÜDEL R. (1980), sur la même préparation, montrent que la participation du courant de pompe dans le potentiel de repos est d'une dizaine de mV.

Les différences importantes de vitesse de dépolarisation surtout entre des fibres ayant des potentiels de repos voisins en milieu à 11 mM de potassium peuvent être la conséquence de faibles variations individuelles de la dépendance de la variable d'inactivation sodique h_∞ vis à vis du potentiel de membrane (voir fig. 62). Cette figure présente schématiquement les courbes d'inactivation de trois fibres Pour un même potentiel de repos (A) h_∞ est pratiquement nulle pour la fibre 1 mais reste à une valeur non négligeable pour la fibre 3 qui aura une vitesse de dépolarisation très supérieure à celle de la fibre 1. Dans des milieux moins riches en potassium, où les potentiels de repos sont plus grands (B), les différences entre fibres sont d'une importance beaucoup plus faible.

La diminution des durées produite par des augmentations de concentration potassique est le résultat de l'augmentation des courants potassiques repolarisants (NOBLE D. 1975), consécutifs aux augmentations de la conductance. Dans les 3 séries d'expériences où la concentration potassique est augmentée, les diminutions des durées observées sont très proches d'une expérience à l'autre dans chaque série.

.../...

FIGURE 62



Representation schematique des courbes d'inactivation sodique pour differentes fibres

A: les dV/dt sont differentes
B: les dV/dt sont voisines

Dans les deux cas les potentiels de repos sont identiques pour chacune des trois fibres

Les diminutions d'excitabilité et de vitesse de conduction résultent de l'inactivation du courant sodique rapide consécutive à la dépolarisation et à l'effet propre de l'élévation de la concentration potassique à 11 mM.

B. DIMINUTION DU PH EXTRACELLULAIRE

Les différents troubles produits par les milieux acides sur les potentiels d'action ont été décrits sur le coeur de chien (CORABOEUF E. et BOISTEL J., 1956) ou l'oreillette de lapin (VAUGHAN WILLIAMS E. M. et WHYTE J.M., 1967). Plus récemment, des études en voltage imposé ont permis d'en préciser les mécanismes d'action sur le coeur de grenouille (CHESNAIS M. et coll., 1975) ou sur le tissu conducteur de mouton (BROWN R.H. et NOBLE D., 1978), (BROWN R.H. et coll., 1978). De plus, certaines particularités de l'action des milieux acides sur le tissu conducteur de chien sont aujourd'hui mieux connues (CORABOEUF E. et coll., 1980), (COULOMBE A. et coll., 1980).

Des résultats contradictoires sont rapportés sur les modifications des concentrations internes et externes de potassium sous l'action du pH. GRASSI A.O. et coll. (1973) montrent une augmentation du potassium extracellulaire au cours d'une acidose métabolique sur des coeurs de rats. Au contraire, CAMERON I.R. et POOLE WILSON P.A. (1973) mesurent sur des coeurs de lapin soumis également à une acidose métabolique, une augmentation du potassium intracellulaire. Sur la même préparation et dans les mêmes conditions POOLE WILSON P.A. et LANGER G.A. (1974) ne trouvent pas de modification des flux de potassium.

.../...

Plus récemment, toujours sur le lapin, SKINNER R.B. et KUNZE D.L. (1976) ont montré que la concentration de potassium interne diminuait et que la concentration externe augmentait à la suite d'une acidose métabolique à pH 6,8 ($NaHCO_3$ réduit à 5 mM).

Le tissu conducteur est plus sensible aux milieux acides que les préparations ventriculaires (DAVIS L.D. et coll., 1976). Il est donc difficile d'extrapoler aux fibres de Purkinje de chien les résultats précédents obtenus sur des préparations et des espèces différentes. Cette différence de sensibilité pourrait recouvrir des mécanismes d'action différents. Cependant, une perte de potassium par les cellules pourrait rendre compte des dépolarisations enregistrées dans la plupart des expériences en milieux acides (sauf en milieu à pH 6,8 et 11 mM de potassium). Cette diminution de concentration interne pourra être suffisante pour abaisser le potentiel d'équilibre du potassium provoquant ainsi une dépolarisation. Cet effet sera amplifié par l'accumulation du potassium dans les espaces extracellulaires ("clefts") (BROWN R.H. et coll., 1978) (SKINNER R.B. et KUNZE D.L., 1976). De plus, il peut y avoir un ralentissement des pompes Na^+/K^+ (BROWN R.H. et coll., 1978) limitant le pompage du potassium externe et la participation éventuelle du courant de pompe dans le maintien du potentiel de repos.

Dans les milieux à 2,7 mM de potassium, les diminutions du courant de pacemaker ik_2 par les ions H^+ (BROWN R.H. et NOBLE D., 1978) pourra participer à la dépolarisation.

.../...

L'ampleur des dépolarisations, à pH 6,8 ou 6,2, est d'autant moins grande que le milieu est plus riche en potassium. Cette augmentation de concentration externe qui fait diminuer le gradient de potassium donc la driving force doit limiter la fuite passive de potassium induit par les milieux acides, donc son accumulation dans les "clefts" extracellulaires et l'abaissement du potentiel d'équilibre du potassium sera moins important. L'augmentation de concentration du potassium peut avoir également un effet protecteur sur les pompes Na^+/K^+ (BROWN R.H. et coll., 1978).

Dans les milieux ayant une concentration de 5,6 ou 11 mM, le courant ik_2 est négligeable ou nul donc sa participation possible aux dépolarisations en milieu acide disparait.

La diminution de la vitesse de dépolarisation résulte de la diminution du courant sodique rapide entrant (CHESNAIS M. et coll., 1975). Cette diminution est d'autant plus importante que le pH est plus faible. Elle croît également avec l'augmentation de la concentration potassique qui inactive déjà partiellement le canal sodique rapide. L'analyse des interactions montre que la concentration potassique est le facteur dont dépend l'amplitude de la variation de la vitesse de dépolarisation en milieu acide.

Les augmentations des durées observées en milieu acide, toujours plus importantes en fin de repolarisation, surtout à pH 6,2, sont à considérer suivant deux mécanismes : le premier est la conséquence de la méthode utilisée pour abaisser le pH. En effet, SPITZER K.N. et HOGAN P.M. (1979) ont montré que la diminution de la concentration en bicarbonate augmentait la durée du plateau du potentiel d'action des fibres de Purkinje de chien et la durée en fin de repolarisation, alors que l'augmentation de la pCO_2 ou l'utilisation d'un milieu tamponné avec de l'Hepes ne produisent que des allongements en fin de repolarisation.

.../...

Cet effet propre du bicarbonate peut donc rendre compte des augmentations des durées à 50 et conséquemment à 75 % de repolarisation que nous enregistrons, à pH 6,8, l'effet de la diminution du pH venant s'ajouter en fin de repolarisation. Contrairement à SPITZER K.N. et HOGAN P.M. CORABOEUF E. et coll. (1980), utilisant les mêmes méthodes d'abaissement du pH ne montrent pas d'augmentation des durées au niveau du plateau, lors d'une acidose (pH 6,6) par diminution du bicarbonate. Il semble peu probable que ces différences soient uniquement en relation avec la plus faible diminution de la concentration de bicarbonate dans les expériences réalisées par CORABOEUF E. et coll. par rapport à celles de SPITZER K.N. et HOGAN P.M. ou celles que nous avons présentées.

Pour diminuer le pH de 7,3 à 6,8, la concentration de bicarbonate doit être diminuée de 24 à 6 mM. Pour amener le pH à 6,2, elle doit être encore abaissée de 6 à 1 mM, ce qui devrait produire des allongements du plateau plus importants. Au contraire, nos résultats font apparaître des augmentations de durée du plateau à pH 6,2 inférieures à celles mesurées à pH 6,8.

Un autre élément, rapporté par SPITZER K.N. et HOGAN P.M. peut expliquer ce fait. Pour une concentration calcique nominale identique, l'activité calcique, c'est-à-dire la concentration de calcium libre, est supérieure dans un milieu à 6 mM de bicarbonate que dans le milieu normal (24 mM). On peut donc supposer que la diminution supplémentaire du bicarbonate produira une augmentation plus grande de l'activité calcique, sans pour autant avoir un effet propre, très important, sur les durées.

.../...

Comme l'augmentation du calcium produit des raccourcissements des durées du potentiel d'action des fibres de Purkinje, ceci pourrait expliquer les plus faibles augmentations de durées à 50 % de repolarisation en milieu à 2,7 ou 5,6 mM de potassium. Cependant, cette hypothèse ne peut rendre compte des augmentations des durées au niveau du plateau supérieures à pH 6,2 en milieu potassique 11 mM.

Les augmentations des durées à 90 % de repolarisation, représentant l'effet propre de l'acidose, surajouté éventuellement à celui du bicarbonate, sont les plus importantes en milieu à 2,7 mM de potassium et le sont d'autant plus que le pH est le plus faible (6,2). A pH 6,8 en milieu potassique 2,7 mM, l'altération de la phase finale de repolarisation est relativement peu importante mais on peut noter, cependant, un début de rebond ("hump"). Cette altération n'est cependant pas suffisante pour provoquer de réexcitation (sauf dans une expérience).

Par contre, à pH 6,2, dans les expériences que nous avons réalisées, ces rebonds sont suffisamment importants, sauf dans 2 cas, pour provoquer des réexcitations pouvant conduire à une activité répétitive rapide, avec des potentiels d'action dédoublés. Ces altérations se produisent en moins de 5 minutes le plus souvent et la préparation devient rapidement inexcitable dans la plupart des cas. Ces altérations apparaissent particulières au tissu conducteur de chien (SPITZER K.N. et HOGAN P.M. 1979) (CORABOEUF E. et coll., 1980). Le mécanisme principal conduisant à ces rebonds ("humps") de fin de repolarisation apparaît être une diminution du courant ik_2 (BROWN R.H. et NOBLE D. 1978) (CORABOEUF E. et coll., 1980) (COULOMBE A. et coll., 1980) à laquelle pourrait s'ajouter une augmentation du courant sodique entrant qui existe en fin de plateau (CORABOEUF E. et coll., 1980 ; COULOMBE A. et coll., 1980).

.../...

Ces changements de décours de la phase 3 et les réexcitations qu'ils provoquent ne se produisent plus en milieu 5,6 ou 11 mM de potassium, l'augmentation de la conductance potassique étant responsable de cette disparition, (CORABOEUF E. et coll., 1980. Cette suppression des altérations de la repolarisation expliquent qu'en milieu à 5,6 mM de potassium les augmentations de durées à 90 % de repolarisation ne soient que faiblement accrues à pH 6,2 par rapport au milieu à pH 6,8.

En milieu à 11 mM de potassium, les augmentations de durées en pH 6,2 sont beaucoup plus importantes qu'en pH 6,8, ceci à tous les niveaux de repolarisation, contrairement aux résultats obtenus avec les milieux moins riches en potassium. Si l'on admet que la diminution du pH provoque une libération de potassium, l'augmentation de conductance qui en découlera devrait tendre à réduire les durées des potentiels d'action, ceci étant compensé par l'effet propre de la diminution du pH qui au contraire augmente les durées par les mécanismes précédemment décrits. En milieu à 11 mM de potassium, où la conductance potassique est maximale, la libération des ions potassium sera limitée par le plus faible gradient et ne pourra apporter d'augmentation supplémentaire de conductance. Dans ces conditions, seul l'effet d'augmentation des durées apparaîtra et sera d'autant plus important que le milieu est acide.

Ces résultats montrent que les variations du pH extracellulaire doivent être un élément important dans les modifications des caractéristiques électrophysiologiques des cellules du tissu conducteur soumis à une ischémie. Cette importance est d'autant plus grande qu'il y a interaction entre les variations du pH et les concentrations potassiques extracellulaires sur les modifications des durées.

.../...

L'évolution des potentiels d'action de cellules ou de fibres voisines pourra être très différente si l'un de ces deux facteurs, pH ou concentration potassique extracellulaire, diffère entre deux zones proches. Ce peut être notamment le cas des zones frontières. L'impossibilité d'extrapolation des résultats qu'implique l'existence de telles interactions montrent l'intérêt d'étudier en détail les effets des associations des variations de différents paramètres modifiés au cours d'une ischémie.

C. *EFFETS DES CONCENTRATIONS CROISSANTES D'ACIDE LACTIQUE*

Peu de travaux ont été consacrés à l'étude des effets électrophysiologiques de concentrations croissantes d'acide lactique sur les potentiels d'action myocardique. Dans des conditions expérimentales proches de celles dans lesquelles nous avons travaillé, mais sur du tissu conducteur de mouton, (seule la concentration en bicarbonate du milieu est inférieure), WISSNER S.B. (1974) obtient des résultats le plus généralement opposés à ceux que nous avons décrits. Il observe une dépolarisation, une diminution des durées et de la vitesse de dépolarisation une augmentation de la phase 4, ainsi qu'une diminution de la vitesse de conduction. Ces modifications qu'il compare à celles produites par l'ischémie le conduit à conclure que les modifications des potentiels d'action enregistrées sur des tissus ischémiés sont causées par l'accumulation intracellulaire de lactate, qui au cours de l'ischémie est associée à une chute des composées énergétiques cellulaires et conduit à une dépolarisation.

.../...

Mais ces expériences sont réalisées dans des conditions d'oxygénation normale, dans des milieux à concentration potassique légèrement élevée (5,4 mM). Dans des conditions d'oxygénation et de pH normales, DRAKE A.J. et coll. (1980) montrent que le lactate est le métabolite préférentiel du coeur du chien, même en présence de fortes concentrations d'acide gras ou de glucose. Ceci peut être à l'origine de la stimulation de la pompe électrogène Na^+/K^+ suggérée par CORABOEUF E. et coll. (1976) pour rendre compte de l'augmentation du potentiel diastolique maximum à pH normal ou légèrement acide en présence d'une forte concentration d'acide lactique, 1 800 mg/l (20 mM). Dans ces conditions, ils n'observent pas de modification importante des durées du potentiel d'action des fibres de Purkinje de chien. De plus, ces auteurs ont montré une diminution de la pente de la phase 4 en présence d'acide lactique. Dans toutes les expériences, en milieu potassique 2,7 mM où une phase 4 était mesurable, la pente de celle-ci diminue en présence d'acide lactique. Cet effet métabolique du lactate est plus important pour le L lactate (utilisé par DRAKE A.J. et coll., 1980) que pour le D lactate comme le montrent MARRANES R. et coll. (1979). WISSNER S.B. (1974) ne précise pas quel isomère est utilisé ce qui pourrait peut-être expliquer au moins partiellement les divergences avec nos résultats, ainsi peut-être que la différence d'espèce.

A une concentration normale de 210 mg/l, l'effet d'activation métabolique de l'acide lactique apparaît peu important ou nul, puisque nous enregistrons autant de dépolarisations que d'hyperpolarisations, quelle que soit la concentration potassique du milieu. Ces variations sont toujours de faible amplitude.

.../...

A plus forte concentration, 550 mg/l, des hyperpolarisations se produisent dans la majorité des cas en milieu à 5,6 ou 11 mM de potassium. Ceci doit représenter l'activation du métabolisme donc de l'activité de la pompe Na/K. L'effet est accru en présence de 1 000 mg/l de lactate même en milieu à 2,7 mM de potassium, où nous enregistrons une majorité d'hyperpolarisation.

Les dépolarisations sont plus difficilement interprétables. Elles peuvent résulter d'une augmentation de la conductance sodique rapide ou de la conductance du courant entrant indépendant du temps, le "background current", ou encore d'une diminution de conductance potassique. La première hypothèse semble la moins probable. En effet, à la concentration de 210 mg/l de lactate, où les dépolarisations sont les plus fréquentes, on enregistre dans pratiquement tous les cas des diminutions de vitesse de dépolarisation qui apparaissent plus importantes que celles que produiraient les dépolarisations enregistrées, ceci quelle que soit la concentration de potassium. Ceci implique une diminution de conductance sodique. Donc, à concentration normale, l'acide lactique à un effet métabolique assez réduit mais provoque une inhibition du courant sodique rapide. Une augmentation du courant entrant indépendant du temps, background courant, pourrait également expliquer ces dépolarisations. Mais cette hypothèse semble également peu probable car une augmentation de ce courant devrait concourir à augmenter la pente de la phase 4, ce qui n'est pas le cas. Enfin, si une diminution de conductance potassique est responsable des dépolarisations observées ces dernières devraient être d'autant moins importantes que la concentration de potassium extracellulaire est élevée, donc que la conductance potassique est grande.

.../...

En effet, dans ces conditions une diminution de cette conductance sera relativement moins importante qu'en milieu moins riche en potassium et donc les dépolarisations en présence d'acide lactique seront moins importantes. Or, ceci n'apparaît pas au niveau des variations moyennes que nous enregistrons. Si donc les hyperpolarisations peuvent être attribuées à l'action métabolique de l'acide lactique, il n'apparaît pas possible de dégager un mécanisme d'action unique et général expliquant les dépolarisations observées qui doivent alors résulter de la somme de légères modifications de chacun des mécanismes discutés, variables d'une préparation à l'autre et qui varie peu avec l'augmentation de la concentration d'acide lactique contrairement à l'effet de stimulation de la pompe électrogène qui fait apparaître le plus généralement des hyperpolarisations aux plus fortes concentrations d'acide lactique.

L'action d'une concentration normale d'acide lactique de 210 mg/l sur les durées est très variable en fonction de la concentration de potassium extracellulaire et peu homogène.

Aux plus fortes concentrations, on enregistre des augmentations qui croissent avec la concentration d'acide lactique, mais tendent à diminuer avec l'augmentation de la concentration potassique, ce qui suggère que au moins concernant les augmentations en fin de repolarisation, le mécanisme est lié à une diminution de courant potassique repolarisant, diminution relativement moins importante quand le milieu est plus riche en potassium.

.../...

Les augmentations de durées peuvent être aussi la conséquence d'une augmentation de courant entrant lent, la diminution de la driving force quand la concentration potassique augmente, diminuant l'importance de cet accroissement de courant lent. Le pH des milieux contenant de l'acide lactique est maintenu à une valeur normale par adjonction de bicarbonate, ceci pourrait avoir pour conséquence de diminuer la durée des potentiels d'action surtout au niveau 50 et 75 % de repolarisation, en supposant que l'augmentation du bicarbonate ait la conséquence inverse des diminutions décrites par SPITZER K.N. et HOGAN P.M. Ceci aurait pour conséquence de minimiser l'action propre de l'acide lactique sur ce courant lent. Il apparaît que les mécanismes d'action de l'acide lactique sont assez difficile à définir. Seuls sont évidents un effet métabolique de stimulation de la pompe électrogène Na^+/K^+, surtout apparent pour des concentrations supérieures à la normale, 550 et 1 000 mg/l, et une inhibition du courant sodique rapide, apparaissant à faible concentration,d'amplitude suffisamment peu importante pour être compensée par l'effet métabolique aux plus fortes concentrations. Il faut ajouter que cette activation métabolique en augmentant l'activité de la pompe Na^+/K^+ produirait un courant repolarisant qui tendrait à minimiser les augmentations de durées en fin de repolarisation.

L'analyse de variance fait apparaître que les variations du potentiel de repos, de l'amplitude et de la vitesse de dépolarisation ne dépendent que de la concentration d'acide lactique dans le milieu et sont indépendants de la concentration de potassium.

.../...

L'évolution des interactions sur les durées aux différents niveaux de repolarisation est plus variable. A 50 % la variation ne dépend que du potassium, à 75 % uniquement de l'acide lactique et à 90 %, il y a interaction entre les deux. Ceci confirme l'existence de plusieurs mécanismes mis jeu en présence d'acide lactique dont un est indépendant de la concentration d'acide lactique.

Cette étude statistique des effets de l'acide lactique aux différentes concentrations de potassium met en évidence l'intérêt de l'analyse à plusieurs facteurs. Elle fait apparaître des tendances significatives alors que l'étude de chaque série expérimentale réalisée indépendemment ne faisait apparaître que peu de modifications significatives.

Les mesures de variation de période réfractaire révèlent une action potentiellement arrythmogène de l'acide lactique : la diminution du rapport période réfractaire sur durée, ceci en dépit des modifications peu importantes des potentiels d'action. Cet effet se produit sans diminution très importante de la vitesse de dépolarisation donc sans ralentissement notable de la cinétique d'activation ou d'inactivation.

Ces deux phénomènes montrent l'importance que peut avoir l'acide lactique sur les paramètres reflétant la conduction.

.../...

D. COMPARAISON ENTRE NOS RESULTATS EXPERIMENTAUX ET LES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES POTENTIELS D'ACTION DE FIBRES ISCHEMIEES OU ARTIFICIELLEMENT ALTEREES

Les modifications des potentiels d'action des fibres de Purkinje diffèrent suivant qu'on les examine dans la phase précoce, 1/2 heure à 1 heure, ou dans la phase plus tardive, 24 à 48 heures après le début de l'ischémie par occlusion d'une artère coronaire. Ces deux phases correspondent aux deux périodes de troubles du rythme décrites chez le chien après un infarctus expérimental. Dans les deux cas les mécanismes à l'origine des altérations de l'activité électrique sont encore mal connus dans le détail. Ceci résulte du nombre et de la complexité des phénomènes consécutifs à l'ischémie et à leurs interactions, parmi lesquelles interviennent, entre autres, l'augmentation du potassium, la diminution du pH extracellulaire et la libération d'acide lactique par les cellules. C'est pourquoi de nombreuses études ont été réalisées sur des modèles d'ischémie obtenus par des altérations de l'environnement des préparations.

1) Modifications précoces

LAZZARA R. et coll., (1974) montrent qu'après 30 minutes d'occlusion coronaire les potentiels d'action des fibres de Purkinje présentent une diminution du potentiel de repos, de l'amplitude et de la durée ainsi que de la vitesse de conduction. L'ampleur de ces variations est très marquée à l'intérieur de la zone infarcie. Ces potentiels d'action de formes triangulaires sont tout à fait comparables à ceux obtenus par BRENNAN F.J. et coll. (1978) sur des fibres en milieu contenant 10 à 17 mM de potassium.

.../...

Mais le décours, dans ce dernier cas, est légèrement différent, les potentiels d'action présentant une phase 2 et une phase 3 différenciables, comme nous les avons obtenues en milieu à 11 mM de potassium.

En milieu à 15 mM de potassium, SENGES J. et coll. (1979) obtiennent des potentiels d'action triangulaires mais de longue durée. WIT A.L. et coll. (1972a, b) obtiennent également des potentiels d'action très triangulaires mais les conditions sont différentes, présence d'adrénaline 5.10^{-6} M ou sodium diminué de 25 %. Dans ce dernier cas, le décours des potentiels d'action s'éloigne plus de ceux enregistrés par LAZZARA R. et coll. (1974) les phases ascendantes apparaissent sur leur tracés beaucoup plus lentes. Les résultats que nous obtenons en milieu à 11 mM de potassium, sont très proches de ceux de BRENNAN et coll. (1978). La grande variabilité des potentiels membranaires et des vitesses de dépolarisation est à rapprocher de l'hétérogénéité des potentiels d'action au sein de la zone infarcie que décrivent LAZZARA R. et coll. (1974). Les potentiels d'action que ces auteurs présentent apparaissent avoir des vitesses de dépolarisation plus faibles que ceux que nous obtenons souvent en milieu hyperpotassique (11 mM) ou ceux présentés par BRENNAN et coll. Par contre, les potentiels d'action que nous obtenons en milieu hyperpotassique et à pH acide sont plus proches car la vitesse de dépolarisation est diminuée et le décours de la repolarisation fait moins apparaître de changement de pente entre phase 2 et phase 3. Les réponses obtenues en présence d'acide lactique ressemblent également beaucoup à celles que décrivent LAZZARA R. et coll. L'hyperpolarisation, produite par le lactate, ainsi que l'augmentation de vitesse de dépolarisation qui en résulte ne doivent pas se produirent dans les conditions d'une ischémie vraie où, en absence d'oxygène, l'acide lactique présent en excès est rejeté par la cellule et n'est pas utilisé comme métabolite et donc les deux effets ne se manifestent que dans des conditions d'oxygénation normale donc de métabolisme aérobie.

.../...

SENGES J. et coll. (1979) démontrent que l'augmentation du potassium extracellulaire doit être le facteur déterminant des modifications électrophysiologiques qui conduisent aux réentrées responsables principales des troubles du rythme dans la phase précoce de l'infarctus.

Ces réentrées peuvent être facilitées par la présence d'acide lactique qui bien qu'augmentant la période réfractaire, diminue le rapport période réfractaire sur durée. Ces réentrées apparaissent dans les résultats présentés par LAZZARA R. et coll. (1974). Donc si la seule augmentation du potassium extracellulaire donne une bonne approximation des altérations de l'activité électrique dans la phase précoce de l'ischémie, il apparaît que l'acidification du milieu ou un excès d'acide lactique donne des résultats plus proches de la réalité et pourrait constituer un meilleur modèle. A ceci il faut ajouter la libération d'acide lactique au cours de l'ischémie qui contribue à l'acidification du milieu en plus de l'augmentation de la pCO_2.

2) Modifications tardives

La nature des modifications tardives, les plus fréquemment décrites chez le chien, après 24 ou 48 h. d'ischémie et même 72 h., altèrent de façon moins dramatique les potentiels d'action du tissu conducteur. Les fibres sont dépolarisées, l'amplitude et la vitesse de dépolarisation réduite, alors que les durées sont très allongées. (FRIEDMAN P.L. et coll. 1973, ALLEN J.D. et coll. 1978, WANG C.M. et coll. 1979, KARAGUEUZIAN H.S. et coll. 1980). Ces potentiels d'action ont généralement une forme proche de la normale et ressemblent à ceux obtenus en milieu à 5,6 mM de potassium et à pH acide ou en présence d'acide lactique. Dans ce dernier cas, la même restriction que précédemment doit être

.../...

faite quant à l'absence d'un effet métabolique de l'acide lactique au cours de l'ischémie, pendant laquelle il ne doit pas se produire d'hyperpolarisation ni d'augmentation de la vitesse de dépolarisation, son action propre sur les durées se cumulant avec celle de la diminution du pH, surtout en fin de phase 3. Dans cette période de 24 à 72 h., la concentration potassique extracellulaire doit être diminuée par rapport aux premières heures de l'ischémie et on peut considérer qu'un milieu moyennement enrichi en potassium à pH moyennement acide en présence d'un excès d'acide lactique peut constituer un modèle proche des altérations tardives des potentiels d'action du tissu conducteur. Potassium et pH apparaissent comme les paramètres principaux, leurs effets associés suffisent à reproduire les modifications décrites par les différents auteurs cités. L'acide lactique, par les modifications de période réfractaire relative à la durée et, dans certains cas, le ralentissement de la réactivation sodique doit permettre de reproduire l'augmentation du délai de conduction tel que le décrivent ALLEN J.D. et coll. (1978).

Ces altérations persistent 10 à 15 jours (LAZZARA R. et coll. 1974) chez le chien et jusqu'à 6 mois chez le chat (MYERBURG M.J. 1977). A ce stade nous avons constaté, sur des préparations prélevées 15 à 18 jours après un infarctus, qu'elles se repolarisent très rapidement en milieu à 2,7 mM de potassium. Ceci montre que même pour des fibres ischémiées l'utilisation de milieu reproduisant, même partiellement, les conditions de l'ischémie, est nécessaire.

Dans ces phases tardives (24-72 h.) des altérations plus importantes persistent : fortes dépolarisations, importantes diminutions d'amplitude, de vitesse de dépolarisation et des durées qui sont parfois plus courtes que celles de la phase précoce (FRIEDMAN P.L. et coll. 1973, ALLEN J.D. et coll. 1978). Ceci caractérise une hétérogénéité dans la récupération de l'activité électrique favorable à la génèse de troubles du rythme. Cette disparité importante est également présente dans la phase précoce (LAZZARA R. et coll. 1974).

.../...

Ce type de potentiel d'action très déprimé présente fréquemment une fin de repolarisation très retardée analogue à ce que nous observons en milieu à 11 mM de potassium et pH acide ou en présence d'acide lactique, similitude meilleure que celle obtenue par la simple augmentation de la concentration potassique.

Le développement de foyers d'automatisme est décrit par FRIEDMAN P.L. et coll. (1973) et ALLEN J.D. et coll. (1978). L'automatisme de ces foyers est comparable à celui des activités répétitives rapides que produisent les diminutions de pH en milieu à 2,7 mM de potassium (CORABOEUF E. et coll. 1980).

SENGES J. et coll. (1979) décrivent les effets d'une acidose lactique. Le pH est abaissé à 6,5 par augmentation de la concentration d'acide lactique à une valeur non précisée. Dans ces conditions qui ne permettent pas de différencier la contribution du pH de celle du lactate sur les effets observés, ils enregistrent des augmentations de la durée et de la période réfractaire des potentiels d'action mais pas de dépolarisation membranaire. Le milieu utilisé a une concentration potassique de 3,5 mM. Ceci confirme le rôle essentiel du potassium dans le développement des altérations de l'activité électrique observées après une ischémie.

Il apparaît donc que la diminution du pH renforcée par la présence d'acide lactique est également responsable des troubles précoces et tardifs. L'augmentation de la concentration potassique, dont l'importance a été mise en évidence par SENGES J. et coll. (1979), permet dans des modèles in vitro de reproduire facilement l'une ou l'autre situation. L'interaction existant entre les effets des variations du pH et des concentrations potassiques confirme le rôle également très important de l'acidité du milieu.

.../...

II. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA LIDOCAÏNE ; INFLUENCE DU POTASSIUM, DU pH ET DE L'ACIDE LACTIQUE

A. *EFFETS DE LA LIDOCAINE SUR DU TISSU SAIN ET DANS DES CONDITIONS NORMALES - MECANISME D'ACTION*

Les modifications électrophysiologiques produites par la Lidocaïne ont été largement étudiées depuis de nombreuses années sur les différents tissus cardiaques, particulièrement sur le tissu conducteur, et les résultats obtenus par la technique du potentiel imposé ont permis de confirmer et de préciser son mécanisme d'action.

DAVIS L.D. et TEMTE J.V. (1969) ainsi que WITTIG J. et coll. (1973) ont montré que la Lidocaïne produit des effets plus marqués sur le tissu conducteur que sur le tissu contractile ventriculaire lui-même plus sensible que le tissu auriculaire (SINGH B.N. et VAUGHAN WILLIAMS E.M., 1971).

Les effets électrophysiologiques de la Lidocaïne, principal représentant de la classe I B des antidysrythmiques de VAUGHAN WILLIAMS sont une diminution de la vitesse de dépolarisation sans modification du potentiel de repos ainsi qu'un raccourcissement de la durée des potentiels d'action et une augmentation du rapport de la durée de la période réfractaire sur la durée du potentiel d'action, ce que VAUGHAN WILLIAMS décrit comme le divorce entre les processus conditionnant la durée du potentiel d'action et ceux responsables du retour de l'excitabilité de la cellule.

.../...

Cependant on peut noter des divergences quantitatives entre les différents travaux, concernant les concentrations actives de lidocaïne s'échelonnant de 1,6 mg/l (MUIR W. et coll., 1978), 2 mg/l (MARY RABINE L. et ROSEN M., 1978), 5 mg/l (STEINBERG M.I. et GREENSPAN K., 1976) jusqu'à 50 mg/l (DAVIS L.D. et TEMTE J.V., 1969).

Dans la gamme des concentrations thérapeutiques, de 1,5 à 5 mg/l, la plupart des auteurs ne décrivent comme modification significative que des diminutions des durées ceci sur du tissu sain dans un milieu à concentration potassique entre 2,7 et 4,5 mM (ALLEN J.D. et coll., 1975 et 1978 - WANG C.M. et coll., 1979 - GLIKLICH J. et HOFFMAN B.F., 1978 - OBAYASHI K. et coll., 1975).

BIGGER J.T.Jr et MANDEL W.J. (1969) décrivent même une augmentation de la vitesse de dépolarisation après la perfusion de Lidocaïne à 2,5 mg/l.

Dans des expériences de perfusion de sang de chien donneur, ROSEN M.R. et coll. (1973 et 1976) enregistrent des diminutions d'amplitude et de durée pour des concentrations plasmatiques entre 1 et 4 mg/l alors que la vitesse de dépolarisation ne diminue que pour des concentrations de 5 à 10 mg/l considérées comme toxiques.

Ces différences peuvent être la conséquence de l'utilisation de milieux de perfusion différents, notamment par leur concentrations en calcium et potassium sur lesquelles nous reviendrons au prochain paragraphe.

Les mécanismes d'action de la Lidocaïne responsables de œs modifications ont pu être précisés, notamment par l'utilisation des techniques de potentiel imposé et de microiontophorèse.

.../...

La diminution de la vitesse de dépolarisation indique une diminution du courant sodique de cinétique rapide (WEIDMAN S., 1955).

WELD F.M. et BIGGER J.T. Jr (1973 et 1975) montrent que la Lidocaïne à 5 mg/l déplace la courbe d'inactivation du courant sodique vers les potentiels négatifs et surtout ralentit la réactivation sodique. CHEN C.M. et coll. (1975) obtiennent les mêmes résultats sur du myocarde ventriculaire de cobaye.

Le ralentissement de la réactivation, devant être à l'origine de l'augmentation relative des périodes réfractaires (WELD F.M. et BIGGER J.T. Jr (1973 et 1975), est également responsable de la diminution de la vitesse de dépolarisaiton d'autant plus grande que la fréquence de stimulation est élevée. Ceci a été démontré pour le muscle papillaire de cobaye (CHEN C.M. et GETTES L.S., 1976) et pour les fibres de Purkinje de chien (STEINBERG M.I. et GREENSPAN K., 1976). Ces auteurs ont montré que cette action de la Lidocaïne ne se manifeste que pour des fréquences supérieures à 60/min. Ce mécanisme ne doit donc pas intervenir dans les résultats que nous obtenons à une fréquence de stimulation constante de 60/min.

Les diminutions de durées produites par la Lidocaïne ont été expliquées par des augmentations de courant potassique repolarisant. ARNSDORF M.F. et BIGGER J.T. Jr (1971 - 1972) montrent que des concentrations de 5 mg/l de Lidocaïne augmentent les conductances potassiques $\bar{g}k_2$ et gK_1, surtout dans la gamme de potentiel où se développent les courants de pacemaker du Purkinje (- 90 à - 60 mV).

.../...

Ceci est confirmé par les travaux de KABELA E. (1973) qui mesure une augmentation de l'efflux de ^{42}K des cellules des fibres de Purkinje en présence de Lidocaïne à 2 mg/l. WELD F.M. et BIGGER J.T. Jr (1974 et 1976) ont mesuré une augmentation de l'amplitude du courant iK_1 sous l'action de la Lidocaïne à des concentrations comprises entre 1 et 5 mg/l, sans modification de ik_2, qui ne diminue qu'en présence de concentrations égales ou supérieures à 5 mg/l.

Aujourd'hui, il apparait qu'un autre mécanisme puisse rendre compte des diminutions des durées produites par la Lidocaïne, particulièrement aux faibles concentrations qui ne produisent pas de diminution de vitesse de dépolarisation. Il a été récemment démontré (CORABOEUF E. et DEROUBAIX E., 1978 - CORABOEUF E. et coll., 1979 - ATTWELL D. et coll., 1979) qu'une part importante du courant sodique entrant se développe pendant la durée du plateau des potentiels d'action des fibres de Purkinje, ce courant étant responsable de la longue durée de ces potentiels d'action plus particulièrement au niveau du "gating mécanism", portion de la fibre située à 2 - 3 mm de la jonction avec le myocarde et où les durées des potentiels d'action sont les plus longues. Ce courant sensible à la tétrodotoxine est bloqué à des concentrations inférieures à celles nécessaires pour diminuer la vitesse de dépolarisation. Il est donc possible, comme l'ont suggéré ces auteurs, que l'action de faibles concentrations de Lidocaïne soit liée à une diminution de ce courant sodique.

Les différences quantitatives dans les effets observés et les concentrations de Lidocaïne nécessaires pour les produire peuvent résulter de certaines différences dans les milieux de perfusion utilisés, concernant le calcium, le potassium et le bicarbonate.

.../...

BETANCOURT O.J. et DRESEL P.E. (1979) utilisant l'oreillete de lapin montrent que la Lidocaïne à 2,5 mg/l ($\simeq 10^{-5}$ M) diminue l'overshoot et la vitesse de dépolarisation en présence de 1,25 mM de calcium. Les durées en fin de repolarisation sont également diminuées (la variation est faible et non significative). Ces variations ne se produisent pas en milieu à 2,5 mM de calcium. Sur le tissu conducteur, plus sensible à la Lidocaïne, une plus faible différence de la concentration calcique pourrait entraïner des différences quantitatives importantes.

Nous mesurons des diminutions de vitesse de dépolarisation supérieures à celles rapportées par les différents auteurs ayant utilisé la même concentration de Lidocaïne. Dans tous les cas, leurs milieux contiennent 2,7 ou 2,8 mM de calcium alors que nous travaillons avec 2,12 mM. Cette différence est renforcée par l'utilisation conjointe par ces auteurs de plus faibles concentrations de bicarbonate (12 mM) qui doit donc accroître cette différence car nous utilisons un milieu à 24 mM de bicarbonate. Comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation de la concentration de bicarbonate diminue la concentration de calcium libre. Cette plus faible concentration calcique amplifiera les diminutions de vitesse de dépolarisation produites par la Lidocaïne.

La Lidocaïne augmente $\bar{g}k_2$ et $\bar{g}K_1$. L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium produit les mêmes augmentations de conductance que la Lidocaïne, ceci a été démontré par ISENBERG G. (1977) sur des fibres de Purkinje de mouton, le mécanisme proposé étant une fixation du Calcium à la face interne des canaux potassiques provoquant l'ouverture de ceux-ci.

.../...

Dans les milieux à 2,7 et 2,8 mM de calcium, l'entrée de calcium au cours de chaque potentiel d'action plus importante que dans un milieu à 2,12 mM permettra une plus grande fixation du Calcium à la face interne des canaux potassiques, donc des conductances potassiques $\bar{g}k_2$ et gK_1 plus grandes sur lesquelles la Lidocaïne aura relativement moins d'action. Ceci peut expliquer que les diminutions de durées que nous mesurons soient supérieures à celles rapportées par les auteurs cités. Les travaux réalisés sur les modifications des courants et des conductances induites par la Lidocaïne ont été réalisés en utilisant des milieux à faible concentration calcique dans lesquels la Lidocaïne, à des concentrations voisines de celles que nous utilisons, provoque des variations significatives de la vitesse de dépolarisation et de la conductance potassique. Ceci renforce l'hypothèse du rôle du calcium pour expliquer les différences quantitatives que nous observons par rapport aux travaux de référence.

L'influence de la concentration de potassium dans les milieux de perfusion sur les effets de la Lidocaïne a été mise en évidence tout d'abord sur le tissu myocardique ventriculaire par SINGH B.N. et VAUGHAN WILLIAMS E.M. (1971) qui montrent qu'il faut utiliser de plus fortes concentrations de Lidocaïne en milieu à 3 mM qu'en milieu à 5,6 mM de potassium pour obtenir une diminution de la vitesse de dépolarisation. OBAYASHI K. et coll. (1975) montrent la même influence du potassium sur la vitesse de dépolarisation des fibres de Purkinje pour des concentrations de 3 - 4,5 et 6 mM de potassium. Ils montrent également que les diminutions relatives de durées (à 75 % de repolarisation) sont également plus importantes quand le milieu est plus riche en potassium.

.../...

Les résultats que nous obtenons en milieu à 2,7 et 5,6 mM de potassium sont qualitativement en accord avec ceux-ci bien que les variations que nous mesurions soient plus importantes surtout en ce qui concerne la vitesse de dépolarisation.

Seuls BRENNAN F.J. et coll., (1978) ont étudié l'action de la Lidocaïne dans des milieux dont la concentration potassique est plus proche de celle mesurée dans le milieu extracellulaire lors d'une ischémie. Ils utilisent des concentrations de 10 à 17 mM de potassium de façon à obtenir des potentiels de repos de l'ordre de - 60 mV. Donc l'ensemble des résultats qu'ils présentent ne peut être rapporté à une concentration précise. Cependant, les résultats que nous obtenons en milieu à 11 mM de potassium sont très voisins, entre autres, l'importante diminution de la vitesse de dépolarisation. Les tracés à grande vitesse de balayage montrent les mêmes modifications de la phase de dépolarisation avec un allongement important du temps de conduction, sans changement du potentiel de repos et une augmentation des durées. Les différences quantitatives entre nos résultats et ceux rapportés par BRENAN F.J. et coll. viennent de ce que nous utilisons une concentration de Lidocaïne moitié plus faible. Bien que notre milieu ait une concentration calcique plus faible, ce qui doit amplifier l'action de la Lidocaïne, cet effet ne doit pas compenser la différence quantitative découlant de la concentration de Lidocaïne inférieure.

En milieu à 11 mM de potassium ou plus, la conductance potassique est plus importante qu'en milieu à 5,6 ou 2,7 mM. De plus, la membrane est dépolarisée à des valeurs de potentiels où les augmentations de conductance que pourrait produire la Lidocaïne sont minimales. (ARNSDORF M.F. et BIGGER J.T. Jr, 1972).

.../...

Ces deux éléments permettent de supposer qu'en milieu très riche en potassium, la Lidocaïne ne pourra plus ou peu augmenter la conductance potassique, ce qui explique que dans la majorité des expériences on n'enregistre plus la diminution de durée des potentiels d'action.

BRENNAN F.J. et coll. (1978) montrent que la Lidocaïne ne diminue pas le courant lent. Ceci a été démontré sur des réponses "lentes" produites par la noradrénaline en milieu hyperpotassique ou bien par des dépolarisations de longue durée en milieu pauvre en sodium et enrichi en calcium. Dans les deux cas, l'entrée du calcium est favorisée et celui-ci pourrait donc limiter l'action de la Lidocaïne par le mécanisme décrit par BETANCOURT O.J. et DRESEL P.E. (1979) et masquer un effet possible sur le courant lent.

L'éventualité d'une diminution du courant entrant lent calcico-sodique par la Lidocaïne est suggérée par les expériences du type de celle présentée à la fig. 40 où la dépolarisation présente deux phases nettement séparées, toutes deux étant ralenties par la Lidocaïne. Si la seconde phase est produite par le courant lent, ceci signifie que la Lidocaïne peut bloquer en partie ce courant.

GLIKLICH J.I. et HOFFMAN B.F. (1978) avancent également l'hypothèse d'une diminution du courant entrant lent par la Lidocaïne pour expliquer les raccourcissements de la durée du potentiel d'action au niveau du plateau. Mais, comme le courant sodique sensible à la TTX se développe également pendant le plateau, le ralentissement de cette seconde phase par la Lidocaïne pourrait être lié à l'inhibition de ce courant. Cependant, CORABOEUF E. et coll. (1979) ont montré en milieu riche en potassium (9,8 mM) que l'inhibition de ce courant sodique par la tétrodotoxine persistait et provoquait des diminutions de durées relativement identiques à celles produites en milieu moins riche.

.../...

La Lidocaïne en milieu à 11 mM de potassium ne produit que rarement des raccourcissements qui sont toujours modérés. Ce qui indiquerait un effet relativement plus modeste de la Lidocaïne sur cette composante du courant sodique que ne le suggère son action, à faible concentration, dans les milieux moins riche en potassium ; conditions dans lesquelles l'augmentation de la conductance potassique peut, à elle seule, rendre compte des raccourcissements observés.

Dans l'éventualité d'une action sur le courant entrant lent ou le courant sodique, leur diminution par la Lidocaïne devrait conduire à des raccourcissements des potentiels d'action, alors que l'on observe essentiellement le phénomène inverse qui pourrait résulter d'une augmentation de rectification anormale ou d'un ralentissement de l'inactivation du courant lent. Dans les deux cas un courant entrant persisterait plus longtemps.

Afin de confirmer l'hypothèse d'un effet modéré ou nul de la Lidocaïne sur la composante du courant sodique sensible à la tétrodotoxine et maintenue pendant le plateau et la repolarisation, nous avons réalisé quelques expériences de perfusion de Lidocaïne en milieu à 9,8 mM de potassium, condition où la tétrodotoxine produit des diminutions de durée du potentiel d'action (CORABOEUF E. et coll., 1979) relativement équivalentes à celles mesurées dans les milieux moins riches en potassium.

En moyenne sur les neuf fibres étudiées, la vitesse de dépolarisation diminue de 34 V/s (- 30 %) variation relativement inférieure à celle mesurée en milieu à 11 mM de potassium et qui confirme que l'élévation de concentration du potassium amplifie les diminutions de la vitesse de dépolarisation induites par la Lidocaïne. Le potentiel de repos et l'amplitude diminuent peu. Ces variations, non significatives, sont comparables à celles enregistrées en milieu à 11 mM de potassium.

.../...

La lidocaïne produit des diminutions de durées dans 6 cas sur 9, ceci donne une variation moyenne des durées faible : - 7 ms (- 7 %), - 4 ms (- 3 %) et - 2 ms (- 1,5 %) à 50, 75 et 90 % de repolarisation. Ces variations ne sont pas significatives.

Pour les 6 expériences où les durées diminuent, les variations sont de : - 15 ms (- 13 %), - 14 ms (- 9 %) et - 13 ms (- 8 %). Ces différences sont alors significatives mais sont beaucoup moins importantes que celles mesurées dans les milieux moins riches en potassium.

Ces résultats montrent que les diminutions de durées produites par la Lidocaïne sont d'autant moins fréquentes et moins importantes que la concentration potassique augmente. Ceci tend à confirmer que cet effet est essentiellement lié à une augmentation de conductance potassique puisque, dans les conditions où la conductance est moins grande qu'en milieu à 11 mM de potassium, nous retrouvons une majorité de diminutions de durée .

Une autre hypothèse suggérée par SAIKAWA T. (1980) pourrait expliquer qu'en milieu riche en potassium, on ne puisse pas mettre en évidence une diminution du courant sodique de plateau par la Lidocaïne. Ce courant est déterminé par le croisement des courbes d'activation et d'inactivation du courant sodique de cinétique rapide. Ce qui a pour conséquence la persistance d'un courant entrant dans une gamme de potentiel membranaire correspondant à ceux enregistrés en milieu à 11 mM de potassium, de - 70 à - 50 mV , (ATTWELL D. et coll., 1979). Or, ces courbes sont déterminées au cours d' expériences réalisées dans des milieux moins riches en potassium .

.../...

Il serait alors possible qu'en milieu à 11 mM de potassium le chevauchement des courbes d'activation et d'inactivation soit plus réduit ou nul et qu'ainsi le courant entrant soit également faible ou nul. Si une telle hypothèse est vraie, la tétrodotoxine ne devrait pas produire de diminutions de durée du potentiel d'action en milieu à 11 mM de potassium.

A l'inverse de la Lidocaïne, la tétrodotoxine, à la concentration de 1.10^{-7} ou $3,1.10^{-7}$ M en milieu à 11 mM de potassium produit dans tous les cas des diminutions de durées des potentiels d'action. Pour chaque concentration, nous avons réalisé 6 expériences. Les variations moyennes dans les 2 séries sont peu différentes et sont un peu supérieures avec 10^{-7} M de TTX, - 11 %, - 8 % et - 5 % qu'à $3.1\ 10^{-7}$ M, - 12 %, - 6 % et - 2 % à 50, 75 et 90 % de repolarisation. Les différences sont significatives à 50 et 75 %.

Ces résultats montrent que la TTX, même à concentration plus faible que celle utilisée par CORABOEUF E. et coll. (1979) en milieu très enrichi en potassium, diminue toujours la durée du potentiel d'action. Ce qui implique que le courant sodique rapide persistant pendant le plateau n'est pas totalement inhibé en milieu à 11 mM de potassium. Ceci confirme que la Lidocaïne, à la concentration que nous avons utilisé, ne doit pas diminuer notablement ce courant et que les diminutions de durée qu'elle produit sont essentiellement la conséquence de l'augmentation de la conductance potassique.

.../...

B. *INFLUENCE DU PH EXTRACELLULAIRE*

Peu de travaux mettent en évidence l'influence des variations du pH extracellulaire sur les effets électrophysiologiques de la Lidocaïne, en particulier pour des valeurs de pH voisines de celles mesurées au cours d'une ischémie myocardique.

MANDEL W. et coll. (1973) montrent que les effets de la lidocaïne à 2,5 mg/l sur la durée et la période réfractaire des potentiels d'action des fibres de Purkinje ne diffèrent pas notablement à pH 7,2, 7,4 ou 7,6. La diminution de la durée à 50 % de repolarisation étant un peu plus importante en milieu à pH 7,2 que 7,4 (-23 % et -17 %).

GRANT A.O. et STRAUSS A.C. (1979) montrent que la Lidocaïne à 4,3 mg/l augmente la constante de temps de réactivation du canal sodique à pH 7,4 ; cet effet est accru quand le pH est diminué à 6,95, la variation du pH en absence de Lidocaïne n'ayant pas d'effet propre sur cette constante.

En milieu à 5,6 mM de potassium les variations produites par la lidocaïne à pH acide sont qualitativement comparables à celles mesurées à pH 7,3, excepté celle du potentiel de repos pour lequel on enregistre des hyperpolarisations qui toutefois ne sont pas significatives. Cependant, ces variations sont, en valeur relative, inférieures à celles mesurées à pH 7,3.
On observe le même type d'évolution en milieu à 11 mM de potassium avec une différence qualitative concernant les durées qui sont moins augmentées par la Lidocaïne à pH 6,8 qu'à pH 7,4 et son légèrement diminuées à pH 6,2 Dans l'ensemble les variations de durée à pH 6,8 et 6,2 ne sont pas significatives. Ces différences peuvent être interprétées en tenant compte des effets électrophysiologiques du pH discutés précédemment et de son influence sur la proportion de Lidocaïne sous forme ionisée et neutre.

.../...

GLIKLICH J.I et HOFFMAN B.F (1978) montrent que les diminutions de vitesse de dépolarisation et de la phase 2 sont causées par la forme chargée (cationique) de la lidocaïne agissant à la face interne de la membrane, alors que les diminutions de durées en fin de repolarisation résultent d'une action à l'extérieur de la membrane par la forme chargée également. Ils montrent aussi que si la membrane est essentiellement perméable à la forme neutre, elle l'est également un peu à la forme chargée (protonée) qui diffuserait vers l'intérieur de la cellule par les canaux sodiques (SCHWARTZ W. et coll., 1977). La diminution du pH extracellulaire augmente la proportion de molécules ionisées et diminue ainsi la concentration de Lidocaïne neutre qui pourra traverser librement la membrane. La concentration totale de Lidocaïne intracellulaire devra donc diminuer. D'autre part, un abaissement du pH par diminution de la concentration du bicarbonate produit une baisse du pH intracellulaire qui ne représente que 10 % de la diminution du pH extracellulaire. Ceci aura pour conséquence une augmentation négligeable de la proportion de Lidocaïne chargée dans le milieu intracellulaire. Donc la concentration de Lidocaïne ionisée intracellulaire va diminuer.

SCHWARZ W. et coll. (1977) montrent sur le muscle squelettique de grenouille une diminution des concentrations intracellulaires de Lidocaïne ionisée et neutre quand le pH est abaissé. DETTBARN W.D. et coll. (1972) obtiennent le même résultat avec la Procaïne sur l'axone géant de Calmar. De la même façon IVEN H. et BRASCH J. (1977) mesurent une diminution de la concentration tissulaire de Quinidine dans l'oreillette de cobaye. Plus récemment GRANT A.O. et coll. (1980) travaillant sur le muscle papillaire de cobaye, calculent pour une concentration extracellulaire totale de Lidocaïne de $1,5.10^{-5}$ (4,3 mg/l) que la concentration interne de la forme chargée diminue de $1,9.10^{-5}$ à $0,8.10^{-5}$ M (64 %) quand le pH du milieu est abaissé de 7,4 à 6,95 par diminution du bicarbonate.

.../...

Une telle diminution de la concentration active de la Lidocaïne est suffisante pour expliquer les diminutions relatives de la vitesse de dépolarisation et de la durée à 50 % de repolarisation moins importante à pH 6,8 ou 6,2 que celle que nous mesurons à pH 7,3.

La diminution du pH par réduction de la concentration de bicarbonate dans le milieu de perfusion a pour conséquence une augmentation de l'activité du calcium, ce qui peut diminuer les effets de la Lidocaïne sur la vitesse de dépolarisation et la durée en fin de repolarisation comme nous l'avons vu précédemment. Cet effet pourra s'ajouter à l'effet propre du pH sur la concentration de Lidocaïne intracellulaire. Ceci ne permet pas d'expliquer que la diminution de la vitesse de dépolarisation soit plus importante à pH 6,2 qu'à pH 6,8. Mais ceci pourrait être la conséquence de la diminution de conductance sodique rapide en milieu à pH 6,2. Même si la Lidocaïne a un effet relativement moins important sur cette conductance en milieu acide celle-ci peut être suffisamment faible pour que une petite diminution supplémentaire conduise à une importante diminution de la vitesse de dépolarisation.

La diminution de durée en fin de repolarisation étant provoquée par la forme ionisée de la lidocaïne agissant à la face externe de la membrane, on pouvait attendre un accroissement de cet effet consécutif à la diminution du pH qui augmente la proportion de molécules chargées. L'augmentation de l'activité calcique dans le milieu pourrait s'opposer à un tel effet. Les effets de la diminution du pH sur la durée en fin de repolarisation résultent de la diminution du courant ik_2 avec déplacement du potentiel d'équilibre du potassium et probablement d'une augmentation du courant sodique persistant pendant le plateau et la fin du potentiel d'action. La Lidocaïne ne modifie pas ik_2 et ne semble pas diminuer de façon notable le courant sodique de plateau.

.../...

D'autre part, l'augmentation du courant iK_1 qu'elle produit sera relativement moins importante du fait du déplacement du potentiel d'équilibre du potassium entraînant une diminution de la driving force, donc du courant. Ceci explique que les diminutions relatives des durées soient moins importantes à pH 6,8 et 6,2 qu'à pH 7,4 en milieu à 5,6 mM de potassium.

Les résultats obtenus en milieu à 11 mM de potassium et à pH acide indiquent également une activité de la Lidocaïne moins importante quand le pH diminue.

A pH 6,8 (voir fig. 45) on retrouve le ralentissement des deux phases de la dépolarisation. En milieu à pH 6,2, les variations relatives sont beaucoup plus faibles mais dans ces conditions (voir fig. 46) les vitesses de dépolarisation sont très faibles, on ne distingue qu'une seule composante de dépolarisation extrêmement lente. Ces dépolarisations sont proches des réponses lentes liées au courant entrant lent et la part du courant sodique rapide doit donc être minime. La Lidocaïne diminue également les vitesses de dépolarisation dans ces conditions. Ces observations confirment une diminution du courant entrant lent par la Lidocaïne même si cet effet n'est pas apparent dans des conditions normales et sont en accord avec l'hypothèse de GLIKLICH J.I. et HOFFMAN B.F. (1978) qui supposent que les diminutions de durée au niveau du plateau sont liées à une diminution du courant lent par la Lidocaïne.

Les durées varient de manière différente suivant le pH. A pH 6,8, l'augmentation moyenne est moins importante et les diminutions sont plus fréquentes qu'à pH 7,4. Par contre, à pH 6,2, il n'y a que des diminutions.

.../...

Ces variations ne sont pas significatives mais représentent peut-être le fait que, avec l'acidification du milieu, la proportion de Lidocaïne ionisée extracellulaire augmente et que ceci intensifie l'effet sur la conductance potassique conduisant à une légère augmentation de gK_1. Ceci étant apparent dans des conditions où les effets du pH sont annulés par l'augmentation de la concentration potassique (BROWN R.H. et coll., 1978) et où l'augmentation de concentration de calcium libre doit être moins importante qu'entre les milieux à pH 7,3 et 6,8.

L'analyse de variance donne des résultats comparables à ceux obtenus dans l'étude des variations du pH en fonction des concentrations potassiques. Il y a interaction entre le pH et le potassium sur les effets de la Lidocaïne sur les durées et le potentiel de repos, alors que la variation de la vitesse de dépolarisation ne dépend que de la concentration de potassium. Cependant, ces résultats ne doivent pas être considérés comme la simple conséquence de l'analyse précédente. Dans celle-ci l'effet mesuré était celui d'une variation de pH, alors que dans celle-là, c'est l'effet de la perfusion de Lidocaïne dans des conditions stables de pH et de concentration potassique. Il s'agit donc bien de l'interaction sur les mécanismes modifiés par la Lidocaïne qui est testée et non pas les conséquences des interactions précédemment calculées bien que celles-ci doivent influer sur les interactions existant en présence de Lidocaïne. Il faut donc retenir que l'activité de la Lidocaïne dépend étroitement du potassium et du pH ; dépendance accentuée par les conclusions de l'étude statistique qui interdisent d'extrapoler les résultats dans des conditions de pH différentes, par exemple, en tenant compte de l'effet propre du pH mesuré en absence de Lidocaïne.

.../...

C. *INFLUENCE DE L'ACIDE LACTIQUE*

La présence d'acide lactique dans le milieu de perfusion ne modifie dans la plupart des cas que faiblement les effets de la Lidocaïne. Néanmoins, quelques différences apparaissent avec les résultats obtenus en absence de lactate.

En milieu à 2,7 mM de potassium , les variations de la vitesse de dépolarisation en présence de 550 mg/l d'acide lactique semblent paradoxales puisque dans ces conditions de milieu les effets propres de l'acide lactique et de la Lidocaïne sont de diminuer les vitesses de dépolarisation.
La Lidocaïne augmente l'efflux de potassium (KABELA E. 1973) et les augmentations de vitesses de dépolarisation consécutives à la perfusion d'acide lactique ne se produisent que dans les milieux à concentrations potassiques 5,6 ou 11 mM.
Il semble peu probable que cette action de la Lidocaïne sur les mouvements de potassium soit suffisamment importante pour provoquer une accumulation de l'ion dans les espaces extracellulaires telle que sa concentration augmente jusqu'à des valeurs proches de celles où l'acide lactique augmente les vitesses de dépolarisation. Cette hypothèse semble néanmoins confirmer par les plus faibles diminutions enregistrées en présence de 1000 mg/l d'acide lactique qu'en son absence, concentration qui en milieu à 5,6 mM de potassium produit des augmentations de vitesse de dépolarisation inférieures à celles mesurées avec 550 mg/l d'acide lactique. Il y aurait donc une opposition entre les effets de la Lidocaïne et de l'acide lactique étroitement liée aux variations de concentrations de potassium mais uniquement sur une faible gamme de concentrations, puisque en milieu à 5,6 et 11 mM de potassium les variations de vitesse de dépolarisation produites par la Lidocaïne sont peu différentes que l'acide lactique soit présent ou non.

Le maintien du pH extracellulaire en présence d'acide lactique par adjonction de bicarbonate peut interférer avec l'action de la lidocaïne en diminuant la concentration de calcium libre extracellulaire. Cet effet qui devrait favoriser la diminution de la vitesse de dépolarisation par la Lidocaïne s'oppose au mécanisme précédent. Ces deux mécanismes doivent être d'une ampleur assez modeste, compte tenu de la concentration moyenne de Lidocaïne utilisée et des augmentations de la concentration de bicarbonate assez faible. Donc, leurs effets opposés peuvent expliquer la constance de la diminution de la vitesse de dépolarisation sous l'effet de la Lidocaïne en présence d'acide lactique dans des milieux à 5,6 mM ou 11 mM de potassium. L'augmentation observée en milieu à 2,7 mM avec 550 mg/l d'acide lactique devrait alors être la conséquence d'une accumulation de potassium importante qui aurait un effet dépolarisant; au contraire, nous enregistrons essentiellement des hyperpolarisations. De plus, cet effet devrait être d'une importance suffisante pour masquer l'inhibition de la conductance sodique que produit la Lidocaïne. Ces résultats demeurent donc difficilement interprétables, compte tenu des données dont nous disposons.

Les diminutions de durée produites par la Lidocaïne en présence d'acide lactique sont comparables à celles observées en son absence dans les milieux à 2.7 et 5.6 mM de potassium. Par contre, en milieu à 11 mM de potassium on observe des diminutions de durée qui augmentent avec la concentration d'acide lactique. Ceci pourrait résulter de la diminution de conductance potassique que produit l'acide lactique, ce qui ferait réapparaître l'effet de la Lidocaïne qui augmentant cette conductance produirait à nouveau des diminutions de durée, de faible amplitude mais néanmoins significatives.
Cet effet de la présence d'acide lactique semble similaire à celui des milieux acides, mais les mécanismes en sont apparemment différents.

.../...

L'analyse de variance confirme le peu d'influence de l'acide lactique sur les effets de la Lidocaïne puisque les variations, dont l'amplitude est la plus grande, durées et vitesse de dépolarisation ne dépendent que de la concentration potassique du milieu. Ceci montre que si la présence d'acide lactique peut permettre de réaliser de meilleurs modèles d'ischémie, associés à des diminutions de pH, il y a peu de modifications de l'activité de la Lidocaïne liées aux variations de concentration du lactate. Seules les variations d'amplitude induites par la Lidocaïne résultent d'une interaction entre le potassium et l'acid lactique mais ces variations ne sont pas de grande amplitude, et ne sont pas directement liées aux effets antidysrythmiques de la Lidocaïne.

.../...

D. *COMPARAISON AVEC LES EFFETS DE LA LIDOCAINE SUR DES FIBRES ISCHEMIEES*

Nous avons vu précédemment l'intérêt de l'utilisation de milieu hyperpotassique et acide pour réaliser un modèle simple bien qu'incomplet d'ischémie in vitro en utilisant des fibres de coeur sain.
L'intérêt de tels modèles peut être confirmer par la comparaison de l'action de la Lidocaïne dans de tels milieux avec celle rapportée sur des fibres prélevées sur des coeurs ayant subis un infarctus expérimental mais replacées dans des milieux normaux.
Dans ce cas également, il faut distinguer les préparations moyennement déprimées de celles dont les caractéristiques sont plus profondément altérées.
Sur des préparations fortement altérées 72 heures après un infarctus, ALLEN J.D. et coll. (1978) montrent que la Lidocaïne diminue fortement la vitesse de dépolarisation, et l'amplitude des potentiels d'action alors que le potentiel de repos ne varie pas. Les durées à 50 et 100 % de repolarisation ne sont pas significativement modifiées. Ils mesurent une très faible (2 ms) augmentation moyenne avec dans certains cas de légères diminutions (voir leur Figure 3).

Ces résultats sont qualitativement très proches de ceux que nous obtenons en milieu à 11 mM de potassium, à pH moyennement acide (6,8) ou en présence d'acide lactique 550 mg/l.

Sur des fibres présentant des altérations moins importantes de leurs caractéristiques électrophysiologiques après 24 à 72 heures d'occlusion coronaire, ALLEN J.D. et coll (1978) montrent que la Lidocaïne diminue la vitesse de dépolarisation et les durées des potentiels d'action, contrairement à ce qu'ils observent sur des fibres de coeurs sains ayant la même localisation, proche de l'apex.

.../...

Par contre, la Lidocaïne diminue la durée des potentiels d'action des fibres saines prélevées dans la zone non ischémiée. Lorsque les durées initiales sont équivalentes, la Lidocaïne diminue moins la durée des potentiels d' action des fibres ischémiées que celle des fibres saines. Ceci est à rapprocher des résultats que nous obtenons en milieu à 5,6 mM de potassium et à pH acide, conditions dans lesquelles les durées sont relativement moins diminuées qu'à pH normal (7,2 - 7,3).

WANG, C.M. et coll. (1979) décrivent des effets de la lidocaïne sur des fibres modérément altérées également comparables à ceux que nous obtenons en milieu acide avec une concentration potassique de 5,6 mM.
Il apparait donc que l'on peut reproduire assez fidèlement les effets de la Lidocaïne sur les potentiels d'action de fibres de Purkinje ischémiées en utilisant un modèle simple permettant de produire les mêmes modifications électriques que celles observées à différents temps après une occlusion coronaire. Les différents types de modifications observées étant aisément obtenus en faisant varier la concentration potassique de ces milieux acides qui permettent d'obtenir des conditions stables et reproductibles. Dans le cadre de l'étude des effets de la Lidocaïne sur les potentiels d'action, la présence d'acide lactique n'est pas déterminante. Cependant, dans un travail s'appliquant aux variations des paramètres de conduction, les effets de l'acide lactique pourraient être de plus grande importance par les modifications de période réfractaire et de durées potentiellement arrythmogènes qu'il produit.
De plus, sa présence en milieu acide devrait permettre de mieux reproduire les très longues durées des potentiels d'action ayant des fins de repolarisation très retardées que ce soit dans le cas d'altérations relativement modérées ou plus importantes.

.../...

CONCLUSIONS

Les résultats que nous avons obtenus montrent bien l'importance de l'augmentation du potassium extracellulaire dans l'apparition des modifications des potentiels d'action consécutives à une ischémie.

A elle seule, l'augmentation à 11 mM de la concentration de potassium dans le milieu de perfusion permet d'obtenir des potentiels d'action proches de ceux enregistrés dans la phase précoce de l'ischémie (1/2 h à 1 h). On enregistre en effet d'importantes diminutions du potentiel de repos, de la vitesse de dépolarisation et de la durée. De plus, le temps de conduction n'est allongé qu'en présence de cette forte concentration de potassium. Nos résultats sont en accord avec les conclusions de SENGES J. et coll. (1979) montrant le rôle essentiel du potassium notamment dans les troubles de la conduction ischémique qui n'apparaissent qu'en présence de fortes concentrations de potassium. Cependant, la pente de la phase 3 est supérieure à celle mesurée pendant une ischémie.

Au cours d'une ischémie, la diminution du pH extracellulaire est, en partie, liée à l'augmentation du lactate extracellulaire. La variation de ces deux paramètres est simultanée et très rapide (quelques secondes). C'est pourquoi nous avons tenté d'en séparer les effets dans des conditions représentant différents stades du développement d'une ischémie.

Les effets du lactate que nous observons sont opposés à ceux décrits dans des conditions comparables par WISSNER S.B. (1974) mais s'apparentent plus à ceux rapportés par CORABOEUF E. et coll. (1976).

.../...

Le lactate à concentration moyenne ou élevée (550 ou 1 000 mg/l) produit des augmentations du potentiel de repos, de la vitesse de dépolarisation et de la durée des potentiels d'action. Ces variations sont le plus généralement modérées et apparaissent surtout dépendantes de la concentration de potassium. Dans nos conditions expérimentales, la participation du lactate dans les perturbations électrophysiologiques induites par l'ischémie ne semble pas prépondérante, si on ne tient pas compte de la diminution du rapport de la durée de la période réfractaire sur la durée du potentiel d'action qui pourrait favoriser l'apparition de troubles du rythme par réentrée. Son rôle comme métabolite (DRAKE A.J., 1980) lors d'oxygénation normale, condition où nous nous sommes placés, ne peut être négligé car il est responsable des augmentations du potentiel de repos et de la vitesse de dépolarisation. Ceci représente certainement un facteur limitant de son utilisation dans un modèle d'ischémie in vitro tel que nous le proposons. Il apparaît donc nécessaire de développer l'étude du rôle du lactate dans des conditions d'hypoxie en s'attachant beaucoup plus aux paramètres de conduction.

Nos résultats montrent que les effets de la diminution du pH sont plus importants : diminution de la vitesse de dépolarisation, du potentiel de repos (sauf en milieu à 11 mM de potassium) et surtout augmentations des durées consécutives à un ralentissement de la phase 3 de la repolarisation. Ces variations dont l'ampleur est d'autant plus grande que le pH est plus bas sont également dépendantes de la concentration de potassium extracellulaire. Celui-ci jouant un rôle protecteur contre les effets de la baisse de pH. Les altérations de la phase 3 qui en milieu à 2,7 mM de potassium conduisent à des réexcitations ou des activités automatiques rapides n'apparaissent plus en milieu enrichi en potassium.

.../...

Ces perturbations peuvent rendre compte des troubles du rythme liés au développement de foyers d'automatisme ventriculaire comme l'ont montré CORABOEUF E. et coll. (1980). Le pH apparaît donc comme un facteur également important dans les perturbations électrophysiologiques consécutives à une ischémie. Ce que confirme l'étude statistique faisant apparaître des interactions entre les variations du pH et du potassium sur les différents paramètres des potentiels d'action. Ces interactions pourraient être une des causes de l'hétérogénéité de l'activité électrique au sein des territoires ischémiés provoquant des troubles du rythme par réentrée.

La combinaison de variations du pH et du potassium extracellulaire permet de réaliser des modèles simples d'ischémie in vitro. Les modifications électrophysiologiques de la phase précoce de l'infarctus sont bien reproduites dans un milieu à 11 mM de potassium à pH 6,2 alors que les troubles plus tardifs sont obtenus dans un milieu à 5,6 mM de potassium à pH 6,8 ou 6,2.

Pour confirmer la validité de ces modèles, nous avons mesuré les effets de la Lidocaïne dans nos différentes conditions expérimentales et comparé ces résultats avec ceux rapportés pour des préparations ayant subi un infarctus expérimental.

Les effets de la Lidocaïne, à concentration thérapeutique : diminution de la vitesse de dépolarisation et des durées sont de plus grande amplitude que ceux le plus généralement décrits. De plus, l'influence du potassium n'apparaît pas aussi grande que l'ont montré SINGH B.N. et VAUGHAN WILLIAMS E.M. (1971) ou OBAYASHI K. et coll. (1975). Ceci semble lié à la plus faible concentration de calcium que nous utilisons, ce qui amplifie les effets de la Lidocaïne.

.../...

A forte concentration de potassium, 11 mM, l'action de la Lidocaïne sur les durées des potentiels d'action est inversée et l'on enregistre essentiellement des augmentations. C'est dans ces conditions que l'on enregistre les plus importantes diminutions de la vitesse de dépolarisation avec comme conséquence de fortes augmentations des temps de conduction.

Les modifications de la phase ascendante des potentiels d'action induites par la Lidocaïne semblent confirmer l'hypothèse de GLIKLICH J.I. et HOFFMAN B.F. (1978) selon laquelle la Lidocaïne diminuerait le courant entrant lent, mécanisme rendant compte des raccourcissements de la durée au niveau du plateau des potentiels d'action.

D'autre part, la comparaison avec la tétrodotoxine montre que la Lidocaïne ne modifie pas le courant sodique qui persiste pendant le plateau et la repolarisation.

Dans des conditions de normoxie, nos résultats ne font pas apparaître d'influence de l'acide lactique sur les effets électrophysiologiques de la Lidocaïne.

Par contre, le rôle du pH est plus important par les modifications des concentrations extracellulaires et intracellulaires de Lidocaïne qu'il provoque (GRANT A.O. et coll., 1980), ce qui conduit à une diminution de l'amplitude des effets de la Lidocaïne. En milieu à forte concentration de potassium, 11 mM, et à pH 6,2, la Lidocaïne produit de faibles diminutions de durée à l'inverse des résultats obtenus à pH 7,3. L'importance du pH est confirmée par l'étude statistique qui montre l'existence d'interactions entre pH et potassium sur les effets de la Lidocaïne.

.../...

Les effets de la Lidocaïne que nous enregistrons dans les milieux reproduisant les différents types d'altérations consécutifs à une ischémie sont comparables à ceux rapportés sur des préparations prélevées dans la phase précoce de l'infarctus (ALLEN J.D. et coll., 1978) et à ceux obtenus dans les phases plus tardives (ALLEN J.D. et coll., 1978 - WANG C.M. et coll., 1979). Ces résultats confirment la validité des modèles d'ischémie in vitro que nous avons suggéré, associant les variations du potassium et du pH, le rôle de l'acide lactique apparaissant moins prépondérant. Ils montrent également l'intérêt de ces modèles simples dans l'étude électrophysiologique d'un antidysrythmique.

* ° o O o ° *

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN J.D., BRENNAN F.J. & WIT A.L. (1975)

Effects of Lignocaïne (Lidocaïne) on the endocardial Purkinje fibers of normal and infarcted hearts
J. Physiol. (Londres) 246, 66P-67P

ALLEN J.D., BRENNAN F.J. & WIT A.L. (1978)

Actions of Lidocaïne on transmembrane potentials of sub-endocardial Purkinje fibers surviving in infarcted hearts
Circ. Res. 43, 470-481

ARNSDORF M.F. & BIGGER J.T.Jr (1971)

Effect of Lidocaïne on membrane current voltage relationships in cardiac Purkinje fibers
Circulation 44, Suppl. 2, II-136

ARNSDORF M.F. & BIGGER J.T.Jr. (1972)

Effect of Lidocaïne hydrochloride on membrane conductance in mammalian cardiac Purkinje fibers
J. Clin. Invest. 51, 2252-2263

ATTWELL D., COHEN I., EISNER D., OHBA M. & OJEDA C. (1979)

The steady-state TTX-sensitive ("window") sodium current in cardiac Purkinje fibers
Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 379, 137-142

BETANCOURT O.J. & DRESEL P.E. (1979)

Interaction of Lidocaïne and calcium on the electrical characteristics of rabbit atria
J. Pharmacol. Exp. Ther. 210, 64-69

BIGGER J.T.Jr. & MANDEL W. (1970)

Effect of Lidocaïne on conduction in canine Purkinje fibers and at the ventricular muscle - Purkinje fiber junction
J. Pharmacol. Exp. Ther. 172, 239-254

BRENNAN F.J., CRANEFIELD P.F. & WIT A.L. (1978)

Effects of Lidocaïne on slow responses and depressed fast response action potentials of canine cardiac Purkinje fibers
J. Pharmacol. Exp. Ther. 204, 312-324

BROWN R.H. & NOBLE D. (1978)

Displacement of activation threshold in cardiac muscle by protons and calcium ions
J. Physiol. (Londres) 282, 333-343

BROWN R.H., COHEN I., & NOBLE D. (1978)

The interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibers
J. Physiol. (Londres) 282, 345-352

.../...

CAMERON I.R. & POOLE-WILSON P.A. (1973)

Effect of acute acidosis on the potassium content of cardiac muscle
J. Physiol. (Londres) 234, 32P-33P

CHEN C.M., GETTES L.S. & KATZUNG B.G. (1975)

Effect of Lidocaïne and Quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of (dV/dt) max in Guinea -pig ventricular myocardium
Circ. Res. 37, 20-29

CHEN C.M. & GETTES L.S. (1976)

Combined effects of rate, membrane potential and drugs on maximum rate of rise (Vmax) of action potential upstroke of Guinea-pig papillary muscle
Circ. Res. 38, 464-469

CHESNAIS M., CORABOEUF E., SAUVIAT M.P. & VASSAS J.M. (1975)

Sensitivity to H^+, Li^{++} and Mg^{++} ions of the slow sodium current in frog atrial fibers
J. Molec. Cell. Cardiol. 7, 627-642

COBBE S.M. & POOLE-WILSON P.A. (1979)

Myocardial tissue pH in respiratory acidosis and ischemia
J. Molec. Cell. Cardiol. 11, suppl. 2, 7

COBBE S.M. & POOLE-WILSON P.A. (1980 a)

The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia
J. Molec. Cell. Cardiol. 12, 745-760

COBBE S.M. & POOLE-WILSON P.A. (1980 b)

Tissue acidosis in myocardial hypoxia
J. Molec. Cell. Cardiol. 12, 761-770

CORABOEUF E. & BOISTEL J. (1953)

L'action de taux élevés de gaz carbonique sur les tissus cardiaques étudiée à l'aide de microélectrodes intracellulaires
C.R. Soc. Biol. 147, 654-658

CORABOEUF E. & OTSUKA M. (1956)

L'action des solutions hyposodiques sur les potentiels cellulaires de tissu cardiaque de mammifères
C.R. Acad. Sci. 243, 441-444

CORABOEUF E., DEROUBAIX E. & HOERTER J. (1976)

Control of ionic permeabilities in normal and ischemic heart
Circ. Res. 38, Suppl. 1, I-92 - I-98

.../...

CORABOEUF E. & DEROUBAIX E. (1978)

Shortening effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system of the dog heart
J. Physiol. (Londres) 280, 24P

CORABOEUF E., DEROUBAIX E. & COULOMBE A. (1979)

Effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart
Am. J. Physiol. 236, H561-H567

CORABOEUF E., DEROUBAIX E. & COULOMBE A. (1980)

Acidose-induced abnormal repolarization and repetitive activity in isolated dog Purkinje fibers
J. Physiol. (Paris) 76, 97-106

COULOMBE A., CORABOEUF E. & DEROUBAIX E. (1980)

Computer simulation of acidosis-induced abnormal repolarization and repetitive activity in dog Purkinje fibers
J. Physiol. (Paris) 76, 107-112

DAUT J. & RUDEL R. (1980)

The effects of cardiac glycosides on the electrogenic pump current in mammalian myocardium
4th workshop on cardiac cellular electrophysiology
17/18 oct. 1980 Berne

DAVIS L.D. & TEMTE J.V. (1969)

Electrophysiological actions of Lidocaïne on canine ventricular muscle and Purkinje fibers
Circ. Res. 24, 639-655

DAVIS L.D., HELMER P.R. & BALLANTYNE F.III (1976)

Production of slow responses in canine cardiac Purkinje fibers exposed to reduced pH
J. Molec. Cell. Cardiol. 8, 61-76

DETTBARN W.D., HEILBRONN E., HOSKIN F.C.G. & KITZ R. (1972)

The effects of pH on penetration and action of Procaïne ^{14}C Atropine ^{3}H, n-Butanol ^{14}C and Halothane ^{14}C in single giant axon of the Squid
Neuropharmacol. 11, 727-732

DRAKE A.J., HAINES J.R. & NOBLE M.I.M. (1980)

Preferential uptake of lactate by the normal myocardium in dogs
Cardiovasc. Res. 14, 65-72

ELLIS D. & THOMAS R.C. (1976)

Direct measurement of intracellular pH of mammalian cardiac muscle
J. Physiol. (Londres) 262, 755-771

.../...

FRANZ Chr., LANG R., BOS L., SCHRAMM M., BISSIG R. & HIRCHE Hj (1978)
The release of K^+ and noradrenaline as cause of arrhythmia and ventricular fibrillation following myocardial ischemia in pigs
Pflügers Archiv. Eur. J. Physiol. 377, Suppl.,R 3

FRIEDMAN P.L., STEWART J.R., FENOGLIO J.J.Jr & WIT A.L. (1973 a)
Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs
Circ. Res. 33, 597-611

FRIEDMAN P.L., STEWART J.R. & WIT A.L. (1973 b)
Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs
Circ. Res. 33, 612-626

GLIKLICH J.I. & HOFFMAN B.F. (1978)
Site of action and active forms of Lidocaïne and some derivatives on cardiac Purkinje fibers
Circ. Res. 43, 638-651

GRANT A.O. & STRAUSS H.C. (1979)
The influence of pH on the electrophysiological effects of Lidocaïne in Guinea-pig ventricular myocardium
Am. J. Cardiol. 43, 375

GRANT A.O., STRAUSS L.J., WALLACE A.G. & STRAUSS H.C. (1980)
The influence of pH an the electrophysiologic effects of Lidocaïne in Guinea-pig ventricular myocardium
Circ. Res. 47, 542-550

GRASSI A.O., CIRIGLIANO R.A. & CINGOLANI H.E. (1973)
Myocardial potassium balance and metabolic acid-base alterations in the perfused rat heart
Arch. Int. Physiol. Biochim. 81, 427-437

HARRIS A.S. (1950)
Delayed developments of ventricular ectopic rythms following experimental coronary occlusion
Circulation 1, 1318-1328

HARRIS A.S., BISTENI A., RUSSEL R.A., BRIGHAM J.C. & FIRESTONE J.E. (1954)
Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia. Potassium a major excitant
Science 119, 200

HARRIS A.S. (1966)
Potassium and experimental coronary occlusion
Am. Heart J. 71, 797-802

HILL J.L. & GETTES L.S. (1979)
Changes in local myocardial potassium activity during acute myocardial ischemia
Dis. Abstr. Int. B 40, 615

.../...

ISENBERG G. (1977)

Cardiac Purkinje fibers : $(Ca^{++})i$ controls the potassium permeability via the conductance components gK_1 & $\bar{g}k_2$

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 371, 77-85

IVEN H. & BRASCH J. (1977)

Quinidine effects on Guinea-pig atrial action potentials : influence of pH
Arch. Pharmacol. 297, Suppl. 2, R 29

KABELA E. (1973)

The effects of Lidocaïne on potassium efflux from various tissues of dog heart
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 611-618

KARAGUEUZIAN H.S., FENOGLIO J.J.Jr., WEISS M.B. & WIT A.L. (1980)

Coronary occlusion and reperfusion : effects on subendocardial cardiac fibers
Am. J. Physiol. 238, H581-H593

KISHIDA H., SURAWICZ B. & LON TAI FOU (1979)

Effects of K^+ and K^+ induced polarization on (dV/dt) max, threshold potential, and membrane input resistance in Guinea-pig and cat ventricular myocardium
Circ. Res. 44, 800-814

LAI F. & SCHEUER J. (1975)

Early changes in myocardial hypoxia : relation between mechanical function, pH and intracellular compartimental metabolites
J. Molec. Cell. Cardiol. 7, 289-303

LAZZARA R., EL-SHERIF N. & SCHERLAG B. (1974)

Early and late effects of coronary artery occlusion on canine Purkinje fibers
Circ. Res. 35, 391-399

McDONALD T.F. & McLEOD D.P. (1971)

Maintenance of resting potential in anoxic Guinea-pig ventricular muscle
Science 172, 570-572

MANDEL W., HAYAKAWA H. & DALEY W. (1973)

Electrophysiologic effects of Lidocaïne in canine Purkinje fibers : modification by changes in pH
Clin. Res. 21, 435

MARRANNES R., DE HEMPTINE A. & LEUSEN I. (1979)

Influence of lactate and other organic ions on conduction velocity in mammalian heart fibers depressed by "metabolic" acidosis
J. Molec. Cell. Cardiol. 11, 359-374

.../...

MARSHALL R.J., PARRATT J.R. & LEDINGHAM I. M.C.A. (1974)
Changes in blood flow and oxygen consumption in normal and ischemic regions of the myocardium following acute coronary artery ligation
Cardiovasc. Res. 8, 204-215

MARY-RABINE L. & ROSEN M.R. (1978)
Lidocaïne effects on action potentials of Purkinje fibers from neonatal and adult dogs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 205, 204-211

MIURA D.S. (1976)
The measurement of intracellular potassium ion activities in canine cardiac Purkinje fibers with potassium sensitive microelectrodes
Dis. Abstr. Int. B 37, 2799

MUIR W., WEBEL J., MOUTVIC R. & SCHAAL S.F. (1978)
Effect of Lidocaïne and Propranolol on electrophysiologic properties of canine Purkinje fibers
Clin. Res. 26, 292A

MYERBURG R.J., GELBAND H., NILSSON K., SUNG R.J., THURER R.J., MORALES A.R. & BASSETT A.L.
Long-term electrophysiological abnormalities resulting from experimental myocardial infarction in cats
Circ. Res. 41, 73-83

NEELY J.R., ROVETTO M.J., WHITMER J.T. & MORGAN H.E. (1973)
Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart
Am. J. Physiol. 225, 651-658

NOBLE D. (1975)
Initiation of the heart beat
Clarendon Press. Oxford

OBAYASHI K., HAYAKAWA H. & MANDEL W.J. (1975)
Interrelationship between external potassium concentration and Lidocaïne : effects on canine Purkinje fiber
Am. Heart J. 89, 221-226

POOLE-WILSON P.A. & LANGER G.A. (1974)
Extracellular pH and potassium exchange in rat and rabbit myocardium
Circulation 49/50, Suppl. 3, 87

POURRIAS B. (1979)
Communication personnelle

ROSEN M.R., MERKER C. & PIPPENGER C.E. (1973)
Effects of clinically relevant plasma Lidocaïne concentrations on electrophysiologic properties of canine Purkinje fibers
Circulation 48, Suppl. 4, 209

.../...

ROSEN M.R., MERKER C. & PIPPENGER C.E. (1976)

The effects of Lidocaïne on the canine ECG and electrophysiologic properties of Purkinje fibers
Am. Heart J. 91, 191-202

SAIKAWA T. (1980)

Communication personnelle
4th workshop on cardiac cellular electrophysiology
17/18 oct. 1980 Berne

SCHWARZ W., PALADE P.T. & HILLE B. (1977)

Local anesthetics : effects of pH on use-dependant block of sodium channels in frog muscle
Biophys. J. 20, 343-368

SENGES J., BRACHMANN J., PELZER D., MIZUTANI T. & KÜBLER W. (1979)

Effects of some components of ischemia on electrical activity and reentry in the canine ventricular conducting system
Circ. Res. 44, 864-872

SHARMA G.P., DAS P.K., SINGAL P.K., BARWINSKY J., COHEN M. & DHALLA N.S. (1978)

Arterio-venous difference in lactate levels in myocardial ischemia and reperfusion
Can. J. Physiol. Pharmacol. 56, 1059-1063

SINGH B.N. & VAUGHAN WILLIAMS E.M. (1971)

Effect of altering potassium concentration on the action of Licocaïne and diphenylhydantoïn on rabbit atrial and ventricular muscle
Circ. Res. 24, 286-295

SKINNER R.B. & KUNZE D.L. (1976)

Changes in extracellular potassium activity in response to decrease pH in rabbit atrial muscle
Circ. Res. 39, 678-683

SPITZER K.W. & HOGAN P.M. (1979)

The effects of acidosis and bicarbonate on action potential repolarization in canine cardiac Purkinje fibers
J. Gen. Physiol. 73, 199-218

STEINBERG M.I. & GREENSPAN K. (1976)

Intracellular electrophysiological alterations in canine cardiac conducting tissue induced by Aprindine and Lignocaïne
Cardiovasc. Res. 10, 236-244

THOMAS M. (1970)

Arterio-venous potassium changes and ventricular arrhythmias after coronary artery occlusion.
Cardiovasc. Res. 4, 327-333

.../...

THYRUM P.T. (1974)

Inotropic stimuli and systolic transmembrane calcium flow in depolarized Guinea-pig atria
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 166-179

VAUGHAN WILLIAMS E.M. & WHYTE J. (1967)

Chemosensitivity of cardiac muscle
J. Physiol. (Londres) 189, 119-137

WANG C.M., JAMES C.A. & MAXWELL R.A. (1979)

Effects of Lidocaïne on the electrophysiological properties of subendocardial Purkinje fibers surviving acute myocardial infarction
J. Molec. Cell. Cardiol. 11, 669-681

WEIDMANN S. (1955)

The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system
J. Physiol. (Londres) 127, 213-224

WELD F.M. & BIGGER J.T.Jr (1973)

Effect of Lidocaïne on kinetics of the fast sodium current in cardiac Purkinje fibers
Circulation 48, Suppl. 4, 108

WELD F.M. & BIGGER J.T.Jr. (1974)

Effect of Lidocaïne on diastolic potassium current in cardiac Purkinje fibers
Fed. Proc. 33, 476

WELD F.M. & BIGGER J.T.Jr (1975)

Effect of Lidocaïne on the early inward transient current in sheep cardiac Purkinje fibers
Circ. Res. 37, 630-639

WELD F.M. & BIGGER J.T.Jr. (1976)

The effect of Lidocaïne on diastolic transmembrane current determining pacemaker depolarization in cardiac Purkinje fibers
Circ. Res. 38, 203-208

WIEDERHOLT M., DANISEVSKIS P., HANSEN L.L., LICHEY H.S. & PLATSCH K.D. (1980)

Intracellular potassium activity and cell membrane potential in sheep Purkinje fibers

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 384, Suppl. 5, R1

WIEGAND V., GUGGI M., MEESMANN W., KESSLER M. & GREITSCHUS F. (1979)

Extracellular potassium activity changes in the canine myocardium after acute coronary occlusion and the influence of beta-blockade
Cardiovasc. Res. 13, 297-302

.../...

WISSNER S.B. (1974)

The effects of excess lactate upon the excitability of the sheep Purkinje fibers

J. Electrocardiol. 7, 17-26

WIT A.L., HOFFMAN B.F. & CRANEFIELD P.F. (1972 a)

Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system
I. Return extrasystole in canine Purkinje fibers
Circ. Res. 30, 1-10

WIT A.L., CRANEFIELD P.F. & HOFFMAN B.F. (1972 b)

Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system
II. Single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers
Circ. Res. 30, 11-22

WITTIG J., HARRISON L.A. & WALLACE A.G. (1973)
Electrophysiological effects of Lidocaïne on distal Purkinje fibers of canine heart
Am. Heart J. 86, 69-78

* ° o O o ° *

TABLEAU 1

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE DE 2.7 A 5.6 mM SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN (n=9)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	102.49	4.66	95.22	6.22	-7.27	6.34	-7.01	6.07	0.050
Amp	134.82	5.33	121.38	5.88	-13.44	8.25	-9.83	6.02	0.010
PLA	100.11	8.98	84.58	5.83	-15.53	5.30	-15.28	4.69	0.001
D50	296.84	95.62	248.53	89.98	-48.31	14.83	-17.44	7.84	0.001
D75	372.69	78.07	319.64	66.33	-53.04	22.82	-13.97	5.66	0.001
D90	419.00	73.26	347.49	61.77	-71.51	24.11	-16.93	5.10	0.001
dV/dT	613.11	125.51	566.89	116.78	-46.22	119.40	-6.03	19.66	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 2

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE DE 5.6 A 11 mM SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN (n=5)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	85.12	7.44	74.36	8.23	-10.76	5.60	-12.64	6.42	0.050
Amp	111.01	19.25	76.40	15.10	-34.61	18.03	-31.17	13.22	0.050
D50	264.20	61.00	132.88	42.25	-131.32	87.81	-49.70	23.44	0.050
D75	318.36	58.84	169.28	43.23	-149.08	77.28	-46.83	17.72	0.050
D90	339.56	58.47	185.48	43.57	-154.08	74.76	-45.38	16.31	0.050
dV/dt	452.00	133.86	124.96	100.24	-327.04	160.25	-72.35	22.98	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 3

EFFETS DE L'AUGMENTATION DU POTASSIUM EXTRACELLULAIRE DE 2.7 A 11 mM SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN (n=6)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	96.83	4.60	74.00	9.91	-22.83	9.89	-23.58	10.01	0.010
Amp	130.07	4.22	77.33	3.47	-52.73	5.83	-40.54	3.50	0.001
D25	81.70	39.20	57.47	22.00	-24.23	49.75	-29.66	48.40	0.000
D50	247.33	57.37	111.10	28.71	-136.23	69.91	-55.08	17.02	0.010
D75	295.67	62.82	140.57	26.68	-155.10	69.14	-52.46	13.51	0.010
D90	333.50	59.07	159.90	26.05	-173.60	69.88	-52.05	10.64	0.010
dV/dt	627.33	142.31	113.83	39.16	-513.50	165.26	-81.85	9.82	0.010

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 4

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.30±0.03 A 6.75±0.03 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	106.11	6.72	98.77	9.48	-7.34	3.98	-6.92	4.00	0.010
Amp	137.29	7.29	131.40	10.70	-5.89	5.80	-4.29	4.30	0.050
Pla	105.91	6.45	101.49	8.60	-4.43	3.61	-4.18	3.53	0.050
D50	184.29	43.31	224.91	69.14	40.63	35.83	22.05	17.31	0.050
D75	229.37	40.33	290.43	64.89	61.06	33.98	26.62	13.00	0.010
D90	267.97	36.69	357.31	59.06	89.34	31.09	33.34	10.04	0.001
dU/dt	543.43	182.43	478.29	185.97	-65.14	20.74	-11.99	5.86	0.001

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 5

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.29±0.05 A 6.75±0.04 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (ACTIVITE SPONTANEE) (n=5)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
E.M	103.96	4.32	98.16	4.94	-5.80	3.15	-5.58	3.00	0.010
APA	134.76	5.60	127.48	6.19	-7.28	1.32	-5.40	1.08	0.001
PLA	105.80	5.83	99.72	3.69	-6.08	4.81	-5.75	4.30	0.050
D50	248.40	31.41	264.60	42.92	24.20	27.21	10.07	11.30	0.000
D75	297.00	36.37	337.40	39.70	40.40	30.15	13.60	10.77	0.050
D90	345.60	45.77	418.80	39.03	73.20	29.64	21.18	10.35	0.001
DU/DT	477.60	193.96	406.40	180.97	-71.20	32.70	-14.91	6.69	0.010
FRE	50.56	20.53	56.04	12.23	5.48	15.30	10.84	33.91	0.000
P.DIA	6.88	3.69	5.05	3.89	-1.84	1.33	-26.67	23.78	0.050
EPR	97.16	11.26	95.68	6.98	-1.48	5.47	-1.52	5.47	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 6

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.36±0.03 A 6.23±0.04 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (n=2)
effets a 5 minutes avant depolarisation

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	111.40	1.98	92.70	9.19	-18.70	11.17	-16.79	9.73	0.000
Amp	141.80	1.70	126.80	7.35	-15.00	9.05	-10.58	6.26	0.000
Pla	110.80	1.70	96.70	8.91	-14.10	10.61	-12.73	9.38	0.000
D50	224.50	10.61	256.00	9.90	31.50	20.51	14.03	9.80	0.000
D75	265.50	16.26	358.50	2.12	93.00	18.38	35.03	9.07	0.001
D90	299.50	17.68	469.00	31.11	169.50	13.44	56.59	1.15	0.001
dU/dt	344.70	332.76	289.70	288.92	-55.00	43.84	-15.96	2.68	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 7

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.29±0.04 A 6.80±0.05 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM (n=9)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	85.89	3.09	80.78	4.18	-5.11	4.34	-5.95	4.97	0.010
Amp	122.36	5.98	118.76	9.10	-3.60	6.89	-2.94	5.63	0.000
Pla	94.31	7.37	92.62	8.59	-1.69	4.98	-1.79	5.27	0.000
D50	169.91	28.36	204.62	48.60	34.71	29.38	20.43	16.17	0.010
D75	216.04	30.74	257.53	48.36	41.49	24.30	19.20	10.05	0.010
D90	244.04	28.96	295.13	43.73	51.09	23.04	20.93	8.73	0.001
dV/dt	558.56	133.58	473.22	151.63	-85.33	79.36	-15.28	14.48	0.050
pH	7.29	0.04	6.80	0.05	-0.48	0.07	-6.65	0.93	0.001

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 8

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.36±0.07 A 6.18±0.08 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM (n=10)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	86.52	3.66	77.90	6.28	-8.62	5.91	-9.96	6.65	0.010
Amp	126.08	4.15	112.92	9.68	-13.16	7.49	-10.44	6.86	0.001
Pla	95.06	7.88	87.72	10.30	-7.34	4.53	-7.72	5.01	0.001
D50	195.20	47.69	209.62	47.91	14.42	36.62	7.39	19.51	0.000
D75	244.90	52.60	282.56	61.95	37.66	33.83	15.38	14.27	0.010
D90	268.40	55.87	338.40	74.80	70.00	46.10	26.08	17.65	0.010
dV/dt	709.60	101.05	381.30	98.34	-328.30	140.12	-46.27	15.75	0.001
pH	7.36	0.07	6.18	0.08	-1.18	0.09	-16.06	1.15	0.001

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 9

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.22±0.05 A 6.81±0.03 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	62.31	12.14	68.83	10.96	6.51	5.15	10.45	9.33	0.050
Amp	82.00	15.40	75.11	11.13	-6.89	5.34	-8.40	5.21	0.050
D25	64.86	23.23	81.46	20.06	16.60	8.57	25.59	19.67	0.010
D50	131.71	13.81	152.80	13.65	21.09	11.21	16.01	9.34	0.010
D75	166.40	12.73	191.60	21.50	25.20	11.09	15.14	6.00	0.010
D90	186.06	14.04	219.34	24.22	33.29	14.87	17.89	7.55	0.010
dV/dT	101.89	84.28	41.08	56.42	-60.81	51.93	-59.68	35.08	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 10

EFFETS DE LA DIMINUTION DU pH DE 7.22±0.03 A 6.24±0.03 SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	70.03	7.99	68.91	8.44	-1.11	2.84	-1.59	4.06	0.000
Amp	78.17	13.56	69.57	6.69	-8.60	8.65	-11.00	9.36	0.050
D25	52.40	18.35	80.57	21.36	28.17	20.10	53.76	48.81	0.050
D50	118.69	16.76	163.57	19.78	44.89	16.13	37.82	15.92	0.001
D75	151.34	18.69	216.03	23.02	64.69	26.70	42.74	20.94	0.010
D90	172.00	19.24	257.83	26.24	85.83	31.77	49.90	22.11	0.001
dV/dt	81.12	17.20	12.68	13.48	-68.44	105.36	-84.37	10.82	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 11

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,210 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (n=5)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
EM.	94.04	9.67	94.84	12.42	0.80	7.11	0.77	8.12	0.000
AMP	123.92	6.29	122.04	7.72	-1.88	4.13	-1.53	3.33	0.000
PLA	94.84	8.15	95.00	7.17	0.16	2.49	0.27	2.66	0.000
D50	256.32	100.08	263.16	92.55	6.84	19.50	3.73	8.26	0.000
D75	335.04	91.98	332.12	85.41	-2.92	26.40	-0.31	8.12	0.000
D90	401.88	95.29	395.56	88.87	-6.32	22.43	-1.24	5.65	0.000
DV/DT	410.60	195.86	345.80	176.09	-64.80	68.97	-15.06	14.77	0.000
EPR	89.76	9.50	91.52	11.29	1.76	7.02	2.02	8.18	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 12

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,550 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (n=10)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	103.16	4.16	100.20	8.98	-2.96	6.66	-2.87	6.50	0.000
Amp	130.76	5.52	127.78	7.30	-2.98	4.62	-2.28	3.54	0.000
Pla	104.24	13.87	102.36	12.00	-1.88	5.76	-1.80	5.41	0.000
D50	227.18	63.85	237.56	64.69	10.38	13.82	4.57	6.27	0.050
D75	273.44	77.75	283.22	79.88	9.78	12.28	3.58	4.57	0.050
D90	315.16	88.48	324.88	91.94	9.72	12.16	3.08	3.76	0.050
dV/dt	473.22	115.68	371.98	67.65	-101.24	73.85	-21.39	11.43	0.010

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 13

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,1000 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM (n=6)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	100.17	4.47	104.70	4.02	4.53	6.89	4.53	6.23	0.000
Amp	133.53	4.39	136.20	3.66	2.67	4.14	2.00	3.15	0.000
Pla	106.57	5.88	109.40	8.81	2.83	3.77	2.66	3.44	0.000
D50	255.07	80.03	299.03	98.45	43.97	50.27	17.24	19.94	0.000
D75	293.40	85.19	337.90	103.11	44.50	54.99	15.17	19.09	0.000
D90	335.40	82.50	375.17	94.44	39.77	44.86	11.86	13.65	0.000
dV/dt	580.80	296.09	558.37	233.16	-22.43	111.57	-3.86	17.90	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 14

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,210 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	87.83	7.78	87.49	8.36	-0.34	5.47	-0.39	6.22	0.000
Amp	119.20	2.75	119.09	3.04	-0.11	4.50	-0.10	3.78	0.000
Pla	90.11	11.59	89.17	9.06	-0.94	4.72	-1.05	5.14	0.000
D50	193.89	71.36	209.60	73.74	15.71	19.87	8.10	10.73	0.000
D75	257.83	73.44	267.51	74.53	9.69	12.41	3.76	4.93	0.000
D90	285.66	74.50	294.94	74.85	9.29	14.68	3.25	5.27	0.000
dV/dt	446.00	198.95	396.03	189.04	-49.97	61.37	-11.20	13.09	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 15

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,550 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM (n=13)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	84.90	6.90	88.24	6.79	3.35	3.83	3.94	4.61	0.010
Amp	116.98	6.24	120.57	4.96	3.58	4.66	3.06	4.09	0.050
Pla	88.31	10.01	91.45	10.16	3.13	3.87	3.55	4.46	0.050
D50	168.22	60.54	182.26	56.19	14.03	14.55	8.34	10.25	0.010
D75	226.85	54.46	237.06	50.83	11.01	13.32	4.87	6.44	0.050
D90	255.78	51.95	266.24	50.24	10.45	15.90	4.09	6.48	0.050
dV/dt	447.77	163.82	474.23	142.33	26.46	63.83	5.91	15.45	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 16

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,1000 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM (n=11)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	83.84	7.58	90.31	8.73	6.47	9.15	7.72	11.26	0.050
Amp	119.98	4.74	121.02	9.30	1.04	4.88	0.86	4.04	0.000
Pla	92.64	7.49	93.80	8.43	1.16	4.55	1.26	4.92	0.000
D50	197.00	39.87	213.76	36.46	16.76	32.37	8.51	17.37	0.000
D75	241.96	40.94	254.49	32.13	12.53	27.53	5.18	11.94	0.000
D90	267.33	40.27	277.25	31.52	9.93	27.73	3.71	10.73	0.000
dV/dt	566.62	238.48	576.00	233.83	9.38	117.79	1.66	21.00	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 17

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE 210 mg/l SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=6).

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	77.83	10.12	74.53	13.90	-3.30	6.60	-4.24	8.68	0.000
Amp	76.83	5.27	74.70	5.62	-2.13	1.59	-2.78	2.10	0.050
D25	54.13	30.27	51.00	25.79	-3.13	5.63	-5.79	7.92	0.000
D50	98.97	45.89	96.57	42.82	-2.40	5.36	-2.43	4.81	0.000
D75	125.20	48.77	124.67	46.86	-0.53	2.48	-0.43	1.86	0.000
D90	144.57	53.05	157.30	68.46	12.73	30.69	8.81	20.54	0.000
dV/dt	74.67	40.73	56.50	39.78	-18.17	11.22	-24.33	17.71	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 18

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,550 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=13)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	69.15	9.69	70.37	10.49	1.22	8.22	1.76	11.96	0.000
Amp	74.09	9.71	75.78	8.56	1.69	4.69	2.28	6.48	0.000
D25	60.94	22.82	58.14	18.77	-2.80	10.68	-4.59	16.59	0.000
D50	119.95	38.03	121.34	34.37	1.38	11.10	1.15	9.43	0.000
D75	150.54	37.09	151.77	32.45	1.23	10.07	0.82	6.80	0.000
D90	171.03	37.18	170.14	32.92	-0.89	8.52	-0.52	4.92	0.000
dV/dt	71.12	53.18	73.08	50.83	1.96	18.84	2.76	27.18	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 19

EFFETS DE L'ACIDE LACTIQUE,1000 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=11)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	67.80	4.11	70.85	5.02	3.05	4.18	4.51	6.24	0.050
Amp	78.84	11.96	82.64	8.95	3.80	8.04	4.82	10.69	0.000
D25	42.42	22.29	38.86	26.85	-3.55	18.09	-8.38	42.31	0.000
D50	109.42	31.56	116.44	32.18	7.02	8.87	6.41	8.44	0.050
D75	142.95	33.59	150.85	31.60	7.91	8.46	5.53	6.49	0.050
D90	160.53	36.20	168.80	33.12	8.27	9.18	5.15	6.33	0.050
dV/dt	122.38	115.61	130.91	77.86	8.53	99.27	6.97	86.15	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 20

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM n=7

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Tp	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	101.83	8.32	95.51	5.21	-5.51	8.00	-5.46	7.57	0.000
Amp	132.89	11.26	121.24	14.82	-10.84	13.78	-8.21	10.23	0.000
Pla	102.83	6.93	91.96	6.44	-10.87	6.34	-10.57	5.82	0.010
D50	324.00	114.11	207.74	56.15	-116.26	93.67	-35.88	18.93	0.010
D75	403.29	115.02	300.43	49.03	-102.86	90.05	-25.50	15.96	0.010
D90	461.43	117.17	371.36	59.72	-90.07	90.01	-19.52	15.41	0.010
dV/dt	519.84	214.50	369.01	177.42	-150.83	152.17	-29.01	24.40	0.010

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 21

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM n=6

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Tp	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	85.38	4.82	80.50	5.24	-4.88	3.87	-5.72	3.56	0.050
Amp	128.37	2.94	111.62	6.85	-8.75	5.38	-7.27	4.46	0.050
Pla	91.85	7.87	85.52	8.77	-6.33	4.69	-6.90	5.08	0.050
D25	31.98	38.08	24.88	28.68	-7.10	11.45	-22.20	18.28	0.000
D50	234.68	62.52	164.90	45.59	-69.78	33.72	-29.74	10.44	0.010
D75	276.08	38.72	209.83	20.52	-66.25	22.16	-24.00	5.13	0.010
D90	306.05	42.53	238.15	16.93	-67.90	28.15	-22.19	6.27	0.010
dV/dt	375.33	132.83	289.33	75.22	-86.00	70.20	-22.91	11.85	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 22

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=10)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	74.06	10.06	74.00	9.66	-0.06	6.71	-0.08	9.05	0.000
Amp	81.44	3.62	74.18	9.22	-7.26	6.84	-8.91	8.61	0.050
D25	59.88	20.17	78.56	28.13	18.68	18.93	31.20	32.96	0.050
D50	119.46	25.38	124.48	32.33	5.02	12.94	4.20	10.54	0.000
D75	148.26	23.80	154.60	35.01	6.34	16.67	4.28	10.93	0.000
D90	169.82	26.22	178.54	37.92	8.72	18.74	5.13	10.74	0.000
dV/dt	63.88	36.18	32.95	30.77	-30.93	28.75	-48.41	36.97	0.010

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 23

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM (n=7 exp. sur 10 ou les durees augmentent)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	72.60	8.32	73.66	8.38	1.06	7.69	1.46	10.66	0.000
Amp	82.40	2.67	73.77	8.72	-8.63	6.78	-10.47	8.45	0.050
D25	64.46	22.67	88.29	26.77	23.83	19.83	36.97	35.84	0.050
D50	125.77	24.79	136.89	27.13	11.11	9.43	8.84	7.58	0.050
D75	155.00	23.25	168.97	28.10	13.97	12.38	9.01	7.87	0.050
D90	178.06	25.92	195.37	28.62	17.31	14.17	9.72	8.18	0.050
dV/dt	52.14	30.19	18.82	19.14	-33.32	32.25	-63.91	38.32	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 24

EFFETS DE LA LIDOCAINE 2.5 mg/l ,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM ET A pH 6.87± 0.08 ,n=8,

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
E.M	79.23	4.20	81.92	4.58	2.70	4.76	3.41	6.09	0.000
APA	116.50	8.14	115.43	7.02	-1.08	2.54	-0.92	2.14	0.000
PLA	90.55	9.46	88.65	10.12	-1.91	2.66	-2.10	2.98	0.000
D25	29.05	21.15	24.75	19.55	-4.30	4.11	-14.80	13.14	0.050
D50	191.20	55.54	146.73	34.30	-44.48	25.52	-23.26	7.81	0.001
D75	251.50	51.59	206.85	28.21	-44.65	26.14	-17.75	7.05	0.001
D90	292.65	43.89	249.28	28.35	-43.38	22.35	-14.82	5.93	0.001
DV/DT	535.75	159.28	474.75	160.98	-61.00	67.76	-11.39	12.46	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 25

EFFETS DE LA LIDOCAINE 2.5 mg/l ,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM ET A pH 6.28±0.02 ,n=6 ,

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
E.M	77.13	6.12	78.30	7.17	1.17	5.07	1.51	6.60	0.000
APA	109.28	6.55	105.03	9.70	-3.17	6.07	-2.93	5.65	0.000
PLA	88.93	13.65	86.30	13.55	-2.63	3.30	-2.96	3.67	0.000
D25	44.30	43.60	42.17	36.92	-2.13	7.49	-4.82	12.74	0.000
D50	186.33	11.78	153.93	7.60	-32.40	11.82	-17.39	5.51	0.001
D75	261.23	35.20	220.63	20.65	-40.60	14.83	-15.54	3.62	0.001
D90	312.40	44.32	269.43	27.81	-42.97	17.72	-13.75	3.76	0.001
DV/DT	393.17	63.79	311.83	118.66	-81.33	69.62	-20.69	19.85	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 26

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM ET A pH 6.81±0.06 (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	66.26	4.89	65.40	4.72	-0.86	1.37	-1.29	2.05	0.000
Amp	78.23	10.60	75.54	12.44	-2.69	2.21	-3.43	3.21	0.050
D25	87.00	30.47	92.40	34.56	5.40	13.84	6.21	15.87	0.000
D50	153.49	36.02	157.66	43.82	4.17	14.64	2.72	9.31	0.000
D75	189.80	38.47	192.97	47.31	3.17	13.47	1.67	6.91	0.000
D90	213.83	44.63	219.57	53.26	5.74	13.28	2.69	5.91	0.000
dV/dt	35.83	56.01	16.45	19.83	-19.38	39.63	-54.09	34.71	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 27

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM ET A pH 6.26±0.02 (n=6)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
EM.	63.60	8.05	63.33	5.99	-0.27	4.66	-0.42	7.29	0.000
AMP	69.60	8.15	66.73	10.70	-2.87	3.12	-4.12	4.85	0.000
D25	80.90	29.92	72.73	24.69	-8.17	21.96	-10.09	25.15	0.000
D50	156.80	28.98	145.50	21.33	-11.30	15.78	-7.21	9.19	0.000
D75	212.13	28.33	204.47	18.66	-7.67	19.48	-3.61	8.82	0.000
D90	260.53	25.96	251.53	22.00	-9.00	19.88	-3.45	7,44	0.000
DV/DT	8.54	8.67	6.85	8.70	-1.70	1.58	-19.86	26.43	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 28

EFFET DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM,EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE,550 mg/l (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	100.97	4.29	102.83	5.47	1.86	2.73	1.84	2.70	0.000
Amp	127.86	9.49	131.51	9.48	3.66	6.93	2.86	5.50	0.000
Pla	105.66	14.58	105.00	16.76	-0.66	6.17	-0.62	5.86	0.000
D50	217.37	40.19	167.00	23.38	-50.37	40.54	-23.17	15.27	0.050
D75	254.54	45.63	209.46	21.95	-45.09	38.70	-17.71	12.51	0.050
D90	289.43	47.06	247.20	22.94	-42.23	36.34	-14.59	10.53	0.050
dV/dt	418.29	103.17	462.00	99.44	43.71	101.68	10.45	25.77	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 29

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 2.7 mM,EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l (n=6)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
E.M	99.00	9.85	100.68	8.86	1.68	8.61	1.70	8.79	0.000
APA	132.55	4.08	129.34	6.87	-3.21	6.03	-2.42	4.54	0.000
PLA	95.85	9.70	90.81	13.49	-5.04	5.43	-5.26	5.98	0.050
D50	231.41	96.70	158.05	45.30	-73.36	58.36	-31.70	13.33	0.050
D75	285.73	95.37	216.18	35.30	-69.55	60.54	-24.34	13.10	0.050
D90	336.69	92.21	263.17	36.13	-73.53	58.19	-21.84	11.43	0.050
DV/DT	589.50	131.56	481.17	169.34	-108.33	88.20	-18.38	16.11	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 30

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6mM,EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 550mg/l (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	89.05	6.05	85.08	4.41	-3.97	7.74	-4.46	8.45	0.000
Amp	122.59	5.67	115.75	8.11	-6.84	6.23	-5.58	5.07	0.050
Pla	95.23	12.24	84.30	15.67	-10.93	7.39	-11.48	8.22	0.050
D50	162.82	31.36	112.86	25.17	-49.96	15.74	-30.69	7.69	0.001
D75	211.17	25.77	161.99	15.60	-49.18	13.26	-23.29	4.04	0.001
D90	237.01	28.05	191.10	13.96	-45.91	10.35	-19.37	3.30	0.001
dV/dt	507.14	195.86	360.04	190.71	-147.10	135.76	-29.01	25.34	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 31

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 5.6 mM,EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l (n=8)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
E.M	92.82	4.39	90.27	5.38	-1.75	7.55	-1.90	8.14	0.000
APA	124.23	6.82	120.75	7.76	-3.48	8.77	-2.80	6.98	0.000
PLA	91.45	6.66	88.35	7.19	-3.10	4.41	-3.39	4.78	0.000
D50	283.90	30.20	141.45	24.41	-62.45	23.58	-30.63	9.49	0.001
D75	248.50	27.25	194.65	17.30	-53.85	21.19	-21.67	6.86	0.001
D90	273.43	28.48	222.20	17.18	-51.23	20.40	-18.73	6.81	0.001
DV/DT	710.25	320.94	482.00	210.48	-228.25	291.80	-32.14	31.34	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 32

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM,EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 550 mg/l (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	65.00	8.58	63.11	7.86	-1.89	4.91	-2.90	7.40	0.000
Amp	79.43	7.69	68.63	12.58	-10.80	9.43	-13.60	12.03	0.050
D25	63.06	18.12	77.11	25.10	14.06	27.12	22.29	46.20	0.000
D50	132.09	38.42	128.11	33.18	-3.97	24.20	-3.01	17.89	0.000
D75	161.11	38.01	157.40	33.75	-3.71	21.13	-2.31	12.87	0.000
D90	179.31	38.52	178.54	33.65	-0.77	20.36	-0.43	11.31	0.000
dV/dt	67.70	65.02	24.63	15.99	-43.07	52.99	-63.62	21.18	0.000

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %

TABLEAU 33

EFFETS DE LA LIDOCAINE,2.5 mg/l,SUR LES FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN EN MILIEU POTASSIQUE 11 mM,EN PRESENCE D'ACIDE LACTIQUE 1000 mg/l (n=7)

	MOY.Te	E.Tt	MOY.Pr	E.Tp	DIFF.	E.T.	DIFF.%	E.T.	p=
Em.	69.00	5.08	67.14	6.00	-1.86	6.50	-2.69	9.33	0.000
Amp	82.43	12.61	72.37	10.53	-10.06	14.61	-12.20	16.45	0.000
D25	44.30	40.38	61.77	32.83	17.47	11.75	39.44	58.17	0.010
D50	120.83	31.82	115.37	27.42	-5.46	9.05	-4.52	6.85	0.000
D75	159.17	26.89	144.17	28.35	-15.00	13.27	-9.42	8.28	0.050
D90	177.26	30.95	162.03	32.49	-15.23	13.43	-8.59	7.57	0.050
dV/dt	149.56	96.31	78.30	65.91	-71.26	66.36	-47.65	30.36	0.050

p= probabilite aux risques 5,1 ou 0.1 %